

ПЕРМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

В. В. Жук

БИОЛОГИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

Часть 2



Пермь 2020

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

В. В. Жук

БИОЛОГИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

Часть 2

*Допущено методическим советом
Пермского государственного национального
исследовательского университета в качестве
учебного пособия для студентов, обучающихся
по направлению подготовки бакалавров
«Биология»*



Пермь 2019

УДК 582.28: 502.211(075.8)
ББК 28.591: 20.18я73
Ж85

Жук В. В.

Ж85 Биология размножения и развития [Электронный ресурс] : учебное пособие : в 2 ч. / В. В. Жук ; Пермский государственный национальный исследовательский университет. – Электронные данные – Пермь, 2019. – Ч. 2. – 8,22 Мб; 243 с. – Режим доступа: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/uchebnie-posobiya/zhuk-biologiya-razmnozheniya-i-razvitiya-ch2.pdf>. – Загл. с экрана.

ISBN 978-5-7944-3380-7

ISBN 978-5-7944-3452-1 (ч. 2)

В пособии рассмотрена история эмбриологии. Изложены основные представления о феноменах, связанных с воспроизводством организмов, подходы к их анализу. Приводятся очерки процессов воспроизводства организмов основных систематических групп. Описываются процессы гаметогенеза и оплодотворения многоклеточных животных.

Учебное пособие предназначено студентам биологического факультета при изучении ими учебной дисциплины «Биология размножения и развития».

Ил. 22. Библиогр. 36 назв.

УДК 582.28: 502.211(075.8)
ББК 28.591: 20.18я73

*Издается по решению ученого совета биологического факультета
Пермского государственного национального исследовательского университета*

Рецензенты: кафедра биологии и географии ПГГПУ (зав. кафедрой, канд. биол. наук, доцент **А. Е. Селиванов**);

ведущий научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, д-р биол. наук, профессор **М. С. Куюкина**

ISBN 978-5-7944-3380-7
ISBN 978-5-7944-3452-1 (ч. 2)

© Жук В. В., 2019
© ПГНИУ, 2019

ПРЕДИСЛОВИЕ

В первой части настоящего учебного пособия рассматривались разнообразные процессы воспроизводства в самом широком биологическом контексте, так как именно способность к воспроизводству является важнейшей атрибутивной особенностью живого как такового на всех его уровнях. Излагались также разнообразнейшие процессы, происходящие в ходе воспроизводства организмов разных систематических групп для поддержания популяции.

Эта – вторая – часть пособия посвящена рассмотрению более традиционного для учебного курса эмбриологии явления – развитию, т. е. формированию многоклеточного животного организма, возникающего в результате полового размножения.

Конечно, процессы развития организма обусловлены генотипом, сформированным в ходе процессов, ему предшествующих. Мощно развивающееся в настоящее время направление биологии развития – это изучение их генетической обусловленности и генетических механизмов. Однако пока, пожалуй, нет более-менее целостной картины этих процессов. Генетика развития лишь складывается, и её подходы и методы достаточно специфичны. К тому же автору настоящего пособия не удалось системно изложить имеющиеся по этому поводу знания. Потому они, к сожалению, фигурируют довольно фрагментарно.

Напомним, что в наиболее типичном случае цикл развития многоклеточного животного выглядит следующим образом (рис. 1); исходя из этого и будет построено дальнейшее изложение:

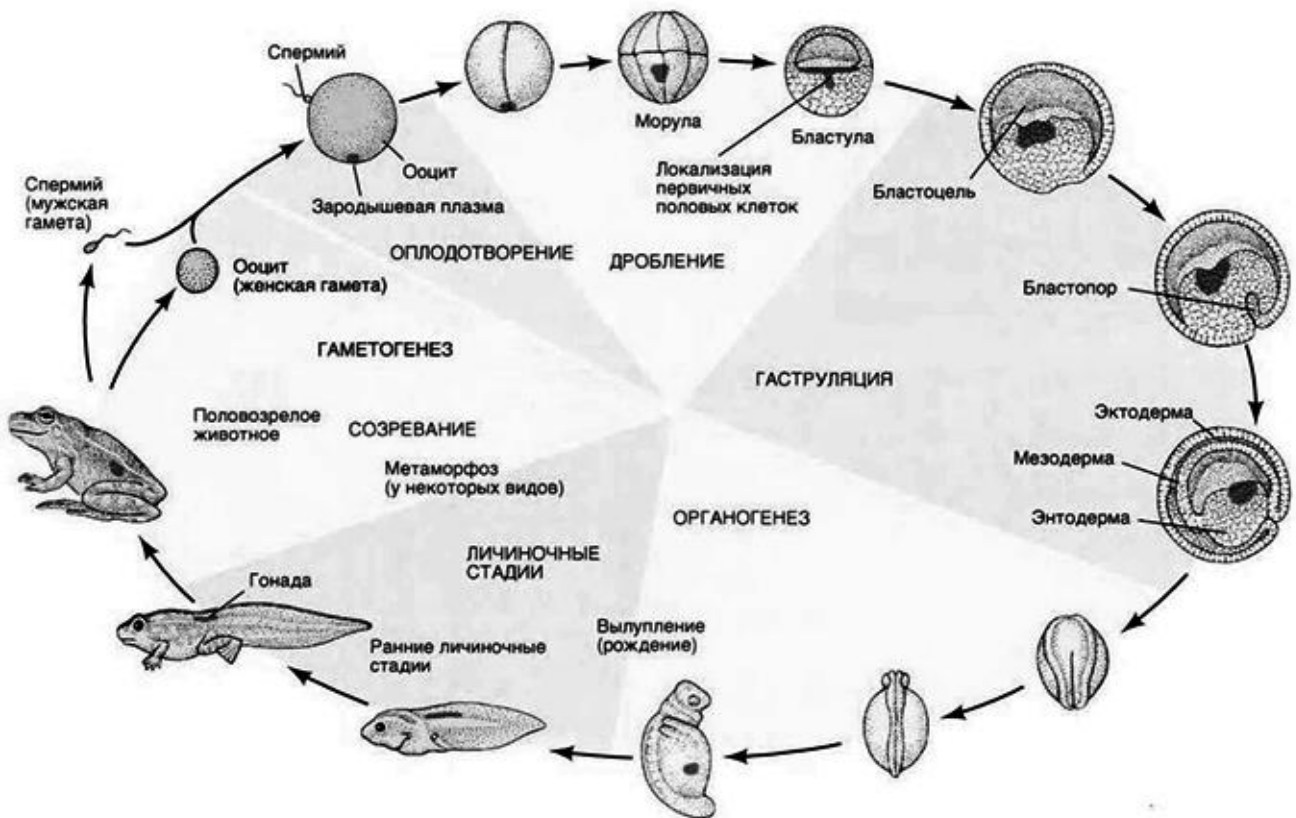


Рис 1. Цикл развития многоклеточного животного (по: Гилберт, 2010)

1. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ОНТОГЕНЕЗА METAZOA

1.1. НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ METAZOA

1.1.1. Дробление

После объединения хромосомных наборов обоих пронуклеусов сразу же начинается митотическое деление ядра зиготы. За этим следует серия делений, обладающих рядом особенностей. В первую очередь обращает на себя внимание следующее:

1) Образовавшиеся клетки зародыша не растут – в промежутке между делениями масса их цитоплазмы не увеличивается. В результате суммарный объём и масса всех возникших клеток не превышает объёма и исходной массы зиготы.

2) Между тем количество ДНК в ядре удваивается после каждого деления, как и при обычном митозе.

Эта серия делений называется *дроблением*, так как, в отличие от обычного митоза, зигота как бы дробится на всё более мелкие клетки. Последние называются *бластомерами*, а разделяющие их плоскости – *бороздами дробления*.

Следовательно, *дробление – это многократные митотические деления зиготы, в результате которых зародыш становится многоклеточным, не меняя при этом существенно своего объёма.*

Таким образом, в ходе дробления восстанавливается характерное для соматических клеток соотношение *объёмов ядра и цитоплазмы*.

Напомним, что в процессе оогенеза в ходе большого роста ооцита ядерно-плазменное (я/пл) отношение – т. е. соотношение объёма ядра и цитоплазмы – резко изменяется. Например, если у веслоногих раков в ооците до начала роста оно составляет примерно 1/15, то в ходе большого роста оно изменяется до 1/1260; для ооцитов морского ежа соответственные величины равны 1/6 и 1/550. Ещё значительно падает я/пл отношение в яйцах с большим количеством желтка. Таким образом, основное биологическое значение дробления и состоит в восстановлении примерно тех величин ядерно-плазменного отношения, которые существовали до периода большого роста. Обоим рассмотренным объектам для этого потребуется от 6 до 7 делений дробления (при этом у веслоногих рака я/пл отношение уменьшилось в 84 раза, у морского ежа – в 91 раз).

Также у многих животных в этот период происходит распределение цитоплазматических детерминант – специфических молекул – по бластомерам – так называемая *ооплазматическая сегрегация*. Наличие этих сигнальных молекул обеспечивает в разных областях зародыша дифференциальную экспрессию генов и формирование клеточных клонов, которые представляют собой зачатки органов и тканей. На стадии дробления часто происходит также детерминация *осей симметрии* зародыша. Завершается дробление формированием бластулы – *морфологически недифференцированного* многоклеточного зародыша, часто имеющего внутреннюю полость.

Первые деления дробления у яйцеклеток большинства животных проходят синхронно, так что число бластомеров (N) увеличивается в геометрической прогрессии $N=2^n$ (где n – число делений). Продолжительность периода синхронного дробления различна у разных видов; один из наиболее длительных известных периодов – до 7 делений – наблюдается в яйцеклетках иглокожих. У амфибий полностью синхронны 4 первых деления дробления, у моллюсков обычно 3, у круглых червей, млекопитающих и некоторых других групп таких делений нет вообще: уже два первых бластомера делятся вразнобой.

У разных видов животных дробление имеет свою особенную организацию, характер которой определяется прежде всего строением яйца, в частности:

- а) распределением и количеством желтка, а также
- б) положением митотического веретена в бластомерах относительно анимально-вегетативной оси яйца.

1.1.1.1. Типы дробления

Различают дробление (рис.2):

- *полное (голобластическое),*
- *неполное – (меробластическое) и*
- *поверхностное – абластическое.*

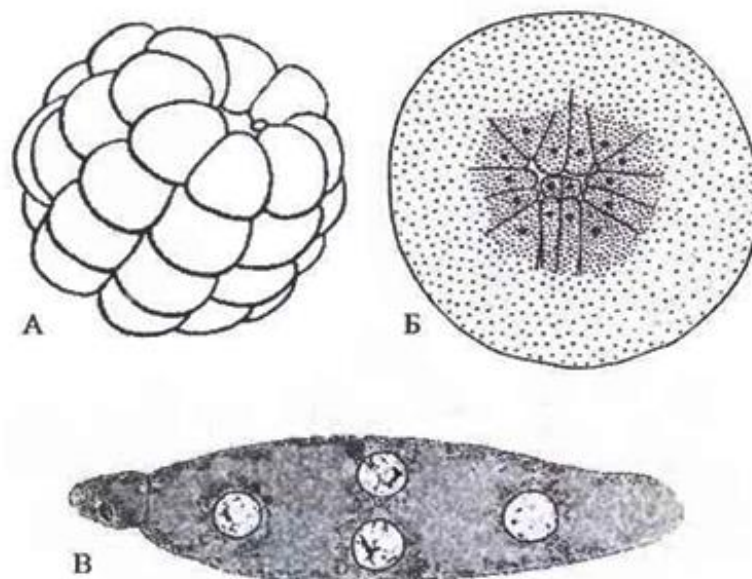


Рис. 2. Типы дробления (по: Иванова-Казас, 1950): А – голобластический (голотурия *Leptosynapta inhaerens* (по: Runnstrom, 1927); Б – меробластический (дискоидальное дробление каракатицы) (по: Vialleton, 1888); В – абластический (наездник *Prestwichia aquatica*)

Полным называется дробление, при котором яйцо делится на бластомеры *целиком*. Такое дробление характерно для *олиго- и мезолецитальных*, а также для умеренно *телолецитальных* яиц.

В свою очередь, дробление, в результате которого образуются бластомеры примерно *одинаковых размеров*, называют *равномерным*; если же бластомеры явно различаются по величине – *неравномерным* (рис. 3). Неравномерность дробления может быть связана с концентрацией желтка в вегетативном полу-

шарии (рис. 3, А); иногда она обусловлена сосредоточением в отдельных бластомерах больших объёмов специализированной цитоплазмы, например, цитоплазмы полярной лопасти у некоторых моллюсков (рис. 3, Б), или иными причинами, как в случае образования микромеров у морского ежа (рис. 3, В).

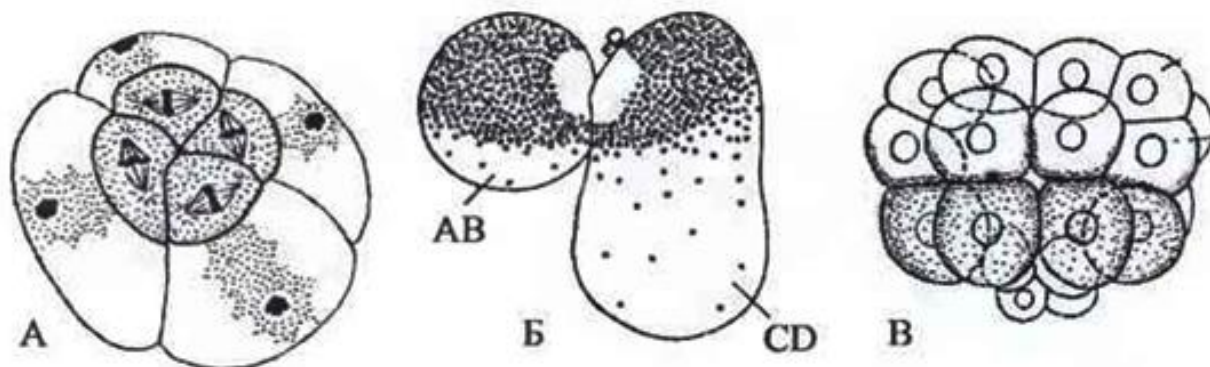


Рис. 3. Неравномерное дробление. А – дробление усонного рака *Sacculina carcini* (по: Bocquet-Vedrine, 1964); Б – стадия 2 бластомеров у моллюска *Puanassa* (по: Clement, Lehman, 1956); В – дробление морского ежа *Paracentrotus lividus*, стадия 16 бластомеров (по: Bovery, 1907): в анимальном полушарии расположены мезомеры (светлые); вегетативное полушарие образовано 4 макромерами (зачернены) и 4 микромерами (светлые)

У головоногих моллюсков, многих рыб, а также у рептилий и птиц дробление происходит только в относительно небольшой части яйца, образующей как бы диск на поверхности яйцеклетки, отчего и называется *дискоидальным*.

Абластическое (поверхностное) дробление характерно для центролецитальных яиц насекомых, поэтому его называют также *центролецитальным*. В этом случае цитокинез и деление цитоплазмы не происходят, происходит только *кариокинез*: делятся только ядра, которые находятся в центральной области яйца, откуда они мигрируют по цитоплазматическим тяжам, пронизывающим яйцо, на поверхность. Таким образом, длительное время зародыш имеет синцитиальную структуру. Попав в поверхностную цитоплазматическую бластему (или *периплазму*), ядра образуют синцитиальную бластодерму. Далее она разделяется на отдельные клетки и даёт начало клеточной бластодерме зародыша.

По характеру расположения бластомеров в развивающемся зародыше также различают: а) *радиальное*, б) *бирадиальное*, в) *спиральное*, г) *билатеральное*, д) *ротационное*, е) *неупорядоченное* дробление, а также ж) *табличную палитомию* и з) *полиаксиальный* тип дробления (рис. 4).

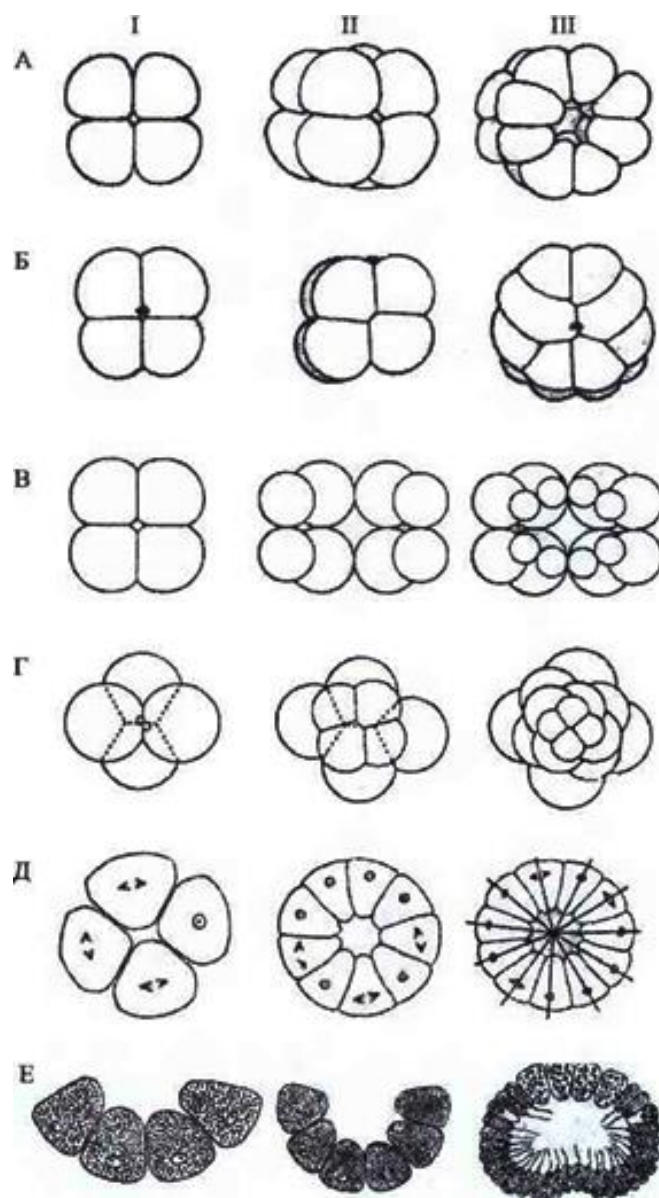


Рис. 4. Основные типы дробления (по: Дондуа, 2005): А – радиальное; Б – билатеральное; В – бирадиальное; Г – спиральное; Д – полиаксиальное; Е – табличная палинтомия (I – стадия 4 клеток; II – стадия 8 клеток; III – стадия 16 клеток)

Можно предложить и иную классификацию типов дробления (рис. 5):

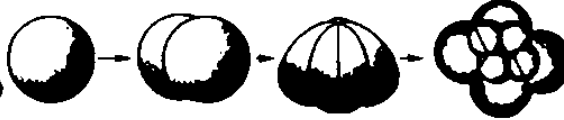
I. Голобластическое (полное) дробление

A. Изолещитальные яйцеклетки (желтка мало, рассеян по всей цитоплазме)

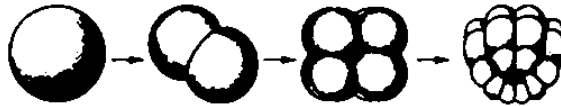
1. Радиальное
(иглокожие, ланцетник)



2. Спиральное
(кольчатые черви,
моллюски, плоские черви)



3. Билатеральное
(оболочники)



4. Вращательное –
чередующееся
(млекопитающие, нематоды)



B. Мезолещитальные яйцеклетки (умеренное количество желтка, собранный на вегетативном полюсе)

Радиальное (амфибии)



II. Меробластическое (неполное) дробление

A. Телолещитальные (желтка много во всей яйцеклетке)

1. Билатеральное
(головноногие моллюски)



2. Дискондальное
(рыбы, рептилии, птицы)



B. Центролещитальные яйцеклетки (желток в центре яйцеклетки)

Поверхностное
(большинство насекомых)

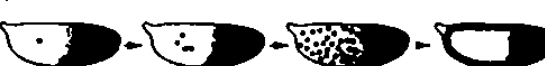


Рис. 5. Основные типы дробления (по: Голиченков, 2004)

Радиальное дробление. У многих животных (книдарии, иглокожие, некоторые первичнохордовые, рыбы, амфибии) дробящееся яйцо имеет радиальную ось симметрии, при которой плоскость, проходящая через любой меридиан, делит зародыш на две геометрически тождественные половины. В этом случае два первых деления проходят во взаимно перпендикулярных *меридиональных* плоскостях, а третье – в *экваториальной* плоскости. Последующие деления чередуются в широтной и меридиональной плоскостях. Если третье деление происходит в экваториальной плоскости, то дробление называется *равномерным*, если же плоскость этого деления смещена в анимальное полушарие, то дробление называется *неравномерным* и ведёт к образованию микромеров в анимальном и макромеров в вегетативном полушариях (рис. 6).

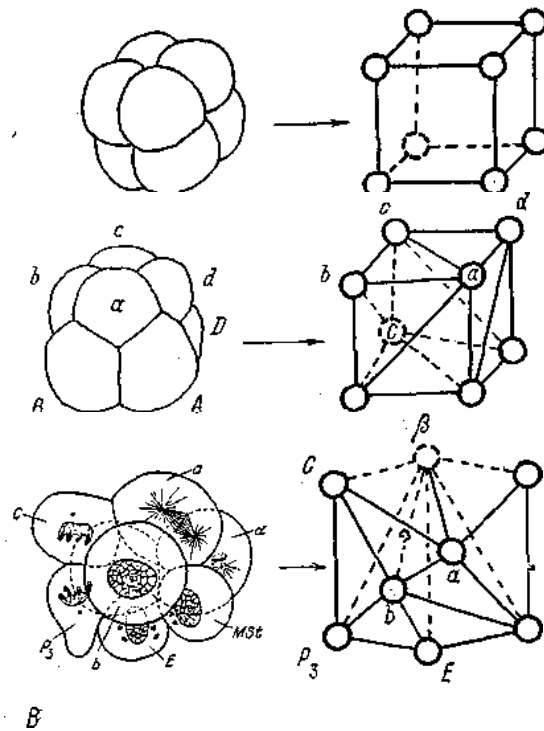


Рис. 6. Стадия 8 бластомеров и графическое изображение контактов между бластомерами при радиальном (А), спиральном (Б) и билатеральном (В) дроблении аскариды; существование контакта между бластомерами b и β у аскариды сомнительно (по: Иванова-Казас, 1995)

Спиральное дробление. У аннелид и моллюсков в результате первых двух взаимно перпендикулярных меридиональных делений образуются четыре бластомера. Начиная с третьего деления митотические веретёна располагаются под некоторым углом к меридиональной плоскости. Благодаря этому образующиеся четыре клетки анимального полушария несколько смещаются относительно клеток вегетативного квартета и располагаются в промежутках между его бластомерами-квадрантами. Если смещение происходит по часовой стрелке (при наблюдении с аномального полюса), дробление называют *дексиотропным*; если же смещение происходит в противоположном направлении – *леотропным*. При последующих делениях наклоны веретён чередуются: за дексиотропным следует леотропное деление и наоборот. В случае спирального дробления его неравномерность может обнаружиться уже после первого деления дробления. Если на стадии четырёх бластомеров все клетки одинаковых размеров, говорят о *гомеквадрантном* дроблении, если же они различаются по размерам, то – о *гетероквадрантном* (рис. 7).

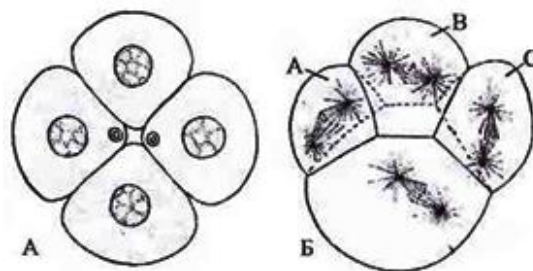


Рис. 7. Гомеквадрантное и гетероквадрантное дробление, стадия четырёх бластомеров: А – эхиуриды *Urechis caupo* (по: Newby, 1940); Б – полихеты *Arenicola* (по: Child, 1900)

Неравномерность дробления может проявляться и вдоль анимально-вегетативной оси: при достаточно больших запасах желтка основной (вегетативный) квартет представлен *макромерами*, а анимальный – *микромерами*. В ходе *спирального* дробления бластомеры занимают строго фиксированное положение в системе и обозначаются специальными индексами.

Билатеральный тип дробления характерен для нематод, а также для многих личиночнохордовых и бесчерепных. Его особенность – раннее проявление билатеральной симметрии. Например, у оболочников подразделение на левую и правую части происходит уже при первом меридиональном делении.

Некоторые авторы выделяют в особый, *ротационный*, тип дробления млекопитающих, у которых бластомеры при втором дроблении делятся во взаимно перпендикулярных плоскостях (см. 1.2.6.4.2).

Наконец, у некоторых животных описано вращение бластомеров; изменение положения бластомеров относительно анимально-вегетативной оси, вероятно, характерно для ряда кишечнополостных.

1.1.1.2. Закономерности и механизмы дробления

Что определяет характер дробления? Отчасти, как уже отмечалось, он определяется особенностями распределения желтка в яйцеклетке: увеличение концентрации желтка обычно приводит к замедлению образования борозд в вегетативном полушарии или даже к полному прекращению делений. В этих случаях наблюдается *меробластическое* или *абластическое* дробление.

Вместе с тем очевидно, что особенности того или иного типа дробления являются результатом длительной эволюции и контролируются не только концентрацией желтка, но и многими факторами, природа которых во многом остаётся еще не раскрытой.

Сравнение разных типов дробления у животных позволило О. Гертвигу (1849–1922) на основе правил, предложенных ранее ботаником Ю. Саксом (1832–1897) для растительных меристем, вывести очень простые правила зависимости между расположением желтка и положением ядер и веретён деления.

1. Согласно первому из этих правил, ядро в яйцеклетке или бластомере занимает центр «активной» (т. е. незагруженной желтком) цитоплазмы. Таким образом, при асимметричном расположении активной цитоплазмы предопределяется и аналогичное положение ядра.

2. Согласно второму правилу Гертвига, ось веретена деления совпадает с направлением наибольшей протяженности цитоплазмы.

Во многих случаях правила, установленные Гертвигом, оправдываются. Тем не менее они верны не всегда и, очевидно, будучи сугубо эмпирическими, не раскрывают реальных механизмов детерминации плоскостей дробления.

Выполненные в конце 1930-х гг. известным шведским эмбриологом С. Герстадиусом (1898–1996) опыты на морском еже показали, что положение веретён в последовательные моменты дробления предопределяется какими-то процессами в цитоплазме, которые активируются после оплодотворения. Он

обнаружил, что, помещая яйца морского ежа в гипотоническую среду или подвергая их встряхиванию, можно *задержать* то или иное деление дробления.

Однако при этом оказалось, что время появления того или иного положения веретена относительно момента оплодотворения остаётся неизменным. Например, если задержать первое деление на один цикл, то экваториальное деление, которое в норме является третьим, произойдет на стадии двух бластомеров, хотя при нормальном развитии для этой стадии характерно меридиональное деление. Как известно, микромеры вегетативного полушария у морского ежа возникают при четвертом делении дробления, т. е. на стадии образования 16-клеточного зародыша. Однако при задержке третьего деления дробления формирование микромеров происходит строго «по расписанию», т. е. через такое же время после оплодотворения, что и при нормальном развитии, но на стадии четырёх бластомеров, а не восьми, как при нормальном развитии (рис. 8).

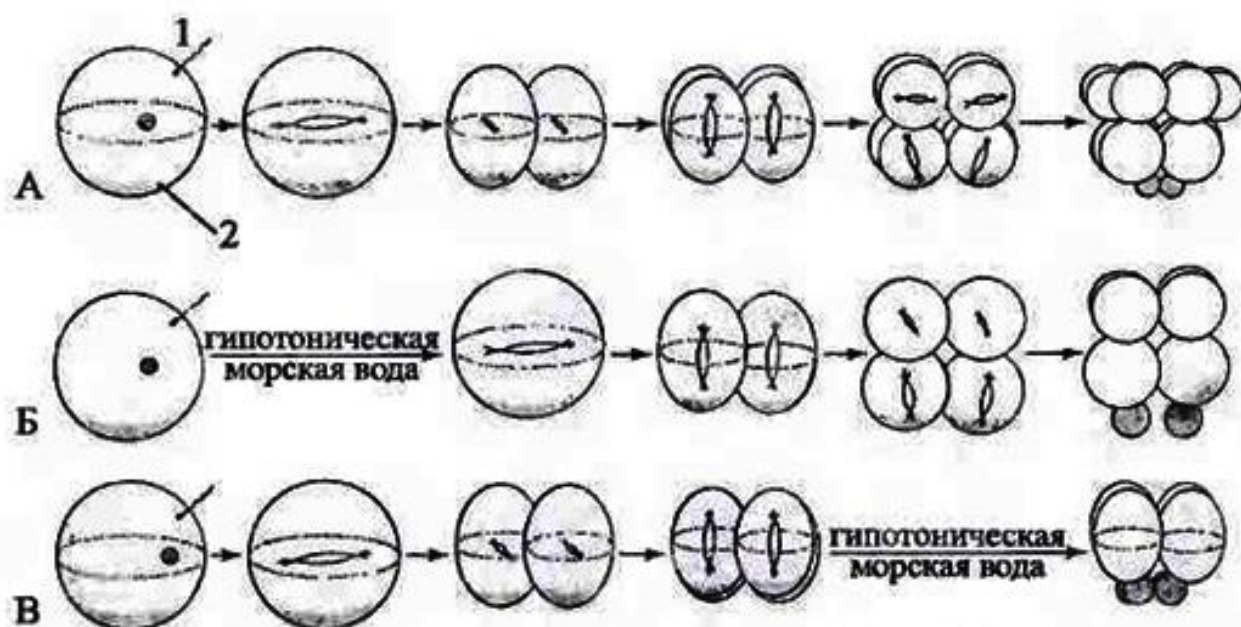


Рис. 8. Схема эксперимента Герстадиуса по задержке делений дробления у морского ежа (по: Гилберт 1994): А – нормальное развитие; Б – развитие при подавлении первого клеточного цикла; В – развитие при подавлении третьего клеточного цикла

Из этих опытов вытекало два важных следствия. Во-первых, они свидетельствовали, что в дробящемся яйце имеется некий «счётчик времени», который, будучи независимым, тем не менее, сопряжён с процессами, непосредственно контролирующими кариокинез. Во-вторых, опыты указывали на существование механизма, который предопределяет последовательный ряд событий, реализующих генетически детерминированную ориентацию веретён деления.

Относительная автономия карио- и цитокинеза обусловлена тем, что в их основе лежат различные механизмы. *Кариокинез* происходит при участии митотического веретена, основу которого составляют микротрубочки из белка тубулина. *Цитокинез* осуществляется сократительным кольцом, которое образуется в области борозды дробления из актиновых микрофиламентов.

При нормальном развитии образование веретена и борозды дробления скоординированы. Давно была отмечена связь между положением митотического веретена и направлением борозды дробления: последняя всегда проходит в плоскости метафазной пластинки перпендикулярно длинной оси веретена. Экспериментальные воздействия, ведущие к изменению положения веретена, неизбежно вызывают смещение борозды дробления в соответствии с новым положением веретена. Неудивительно поэтому, что появление сверхчисленных веретён (например, при полиспермии) резко нарушает нормальный ход развития, а разрушение звёзд веретена ведет к остановке дробления.

Положение митотического веретена, а следовательно, и звёзд, зависит не только от элементов цитоскелета, но и от других цитоплазматических факторов.

В настоящее время эмбриология не располагает данными, которые позволили бы дать связный очерк механизмов, лежащих в основе формирования тех или иных конкретных типов дробления. Тем не менее имеющиеся сведения позволяют утверждать, что тип дробления определяется сложным комплексом факторов, в том числе генетическими и клеточными механизмами, которые контролируют и интегрируют многие элементарные процессы. Среди последних особое значение имеют события, связанные с *синтезом ДНК, организацией кариокинеза и цитокинезом*. Относительная автономия этих процессов создаёт предпосылки формирования в ходе эволюции животных разнообразных типов дробления.

1.1.1.2.1. Особенности клеточного цикла в период дробления

Итак, дробление представляет собой *палитомический* процесс, для которого характерен непрерывный ряд клеточных делений, следующих одно за другим *без компенсаторного роста* клетки (рис. 9). В отличие от *монотомии* обычных соматических клеток, у которых после митотического деления наступает период компенсаторного роста, а следующее деление возможно лишь при достижении клеткой определённой массы.

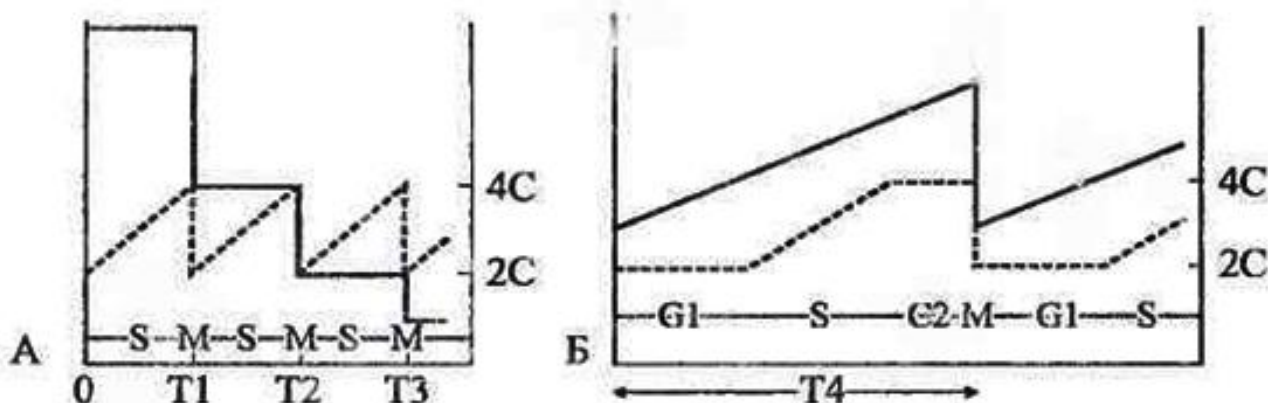


Рис. 9. Схема палитомического (А) и монотомического (Б) клеточных циклов (по: Дондуа, 2005): T1 – T4 – последовательные клеточные циклы: штриховая линия – количество ДНК (2C–4C), сплошная – масса клетки. При палитомическом цикле отсутствует компенсаторный рост клетки; цикл не имеет гар-фаз. Клеточный цикл монотомического типа имеет фазу синтеза ДНК (S), пресинтетическую (G1) и премитотическую (G2) фазы, а также фазу митоза (M). После каждого деления масса клетки восстанавливается до исходного уровня

То есть при делениях *дробления* клеточный цикл укорочен: синтез ДНК одного цикла, как правило, начинается уже в телофазе предыдущего деления, так что фаза М и фаза S перекрываются. Этот сверххранний синтез ДНК начинается ещё на не вполне деконденсированных хромосомах, т. е. до восстановления структуры интерфазного ядра. Синтез обычно инициируется в *кариомерах*, которые представляют собой отдельные хромосомы, окружённые собственной оболочкой, состоящей из двух мембран: впоследствии кариомеры сливаются между собой, образуя типичное интерфазное ядро. Можно предполагать, что сверххранний синтез ДНК, наблюдаемый при дроблении, коррелирован с формированием оболочек вокруг отдельных хромосом.

В результате происходит постоянное уменьшение массы отдельных клеток в ходе дробления, что, как уже отмечалось, ведёт к восстановлению обычного для соматических клеток ядерно-цитоплазматического отношения.

Клеточные циклы в период дробления отличаются от циклов соматических клеток не только своей структурой. Важной особенностью, имеющей очевидный адаптивный характер, является высокая скорость прохождения клеточного цикла, его быстротечность, предопределяющая высокую частоту клеточных делений. Например, у дрозофилы деления ядер в это время происходят (при оптимальной температуре) каждые 9,5 мин, причём синтез ДНК продолжается не более 3,5 мин, тогда как у взрослых животных генерационное время в разных тканях исчисляется многими часами.

Скорость репродукции генетического материала в период дробления у животных сравнима со скоростью репликации генома бактерии *E. coli*. Столь быстрый синтез ДНК возможен благодаря тому, что нить ДНК в хромосоме эукариот подразделена на большое число относительно автономных единиц репликации – *репликонов*. В период дробления имеет место высокая степень синхронности репликации всех репликонов; по завершении периода дробления их организация изменяется. При этом устанавливается определённая последовательность репликации разных участков ДНК.

У большинства видов различают периоды *синхронного* и период *асинхронного* дробления, хотя у ряда животных (губки, некоторые кишечнополостные и нематоды, млекопитающие и др.) дробление с самого начала носит асинхронный характер. Десинхронизация дробления связана с изменением структуры цикла: увеличением продолжительности фазы S, появлением «гар»-фаз (G_1 и G_2). Эта перестройка цикла обычно коррелирует с интенсификацией транскрипционной активности зиготического генома.

Факторы, инициирующие и контролирующие циклический процесс клеточной репродукции, находятся в цитоплазме. Действительно, частота делений, длительность синтеза ДНК у межвидовых гибридов имеют те же характеристики, что и у материнского вида. Темп клеточных делений у одного вида можно изменить, инъецируя цитоплазму другого вида. При этом свойство изменять частоту делений цитоплазма яйца приобретает только после разрушения зародышевого пузырька, когда смешиваются цитоплазма и кариоплазма.

1.1.1.2.2. Дробление и ооплазматическая сегрегация

Напомним, что ооплазматическая сегрегация – это неравномерное распределение компонентов цитоплазмы яйцеклетки. В ходе дробления происходит распределение различных веществ, содержащихся в цитоплазме зиготы, по бластомерам. При этом разнородные по составу участки цитоплазмы попадают в клетки, которые дают начало разным зачаткам.

Особое значение для судьбы развивающегося зародыша имеет, однако, сегрегация «инструктивных» молекул, наблюдаемая в период дробления у многих животных: материнские цитоплазматические факторы, попадая в те или иные бластомеры, активируют специфические программы развития и детерминируют разнообразные зачатки.

Благодаря относительно небольшому числу клеток и в высшей степени консервативному характеру дробления у зародышей аннелид и моллюсков удалось с большой точностью проследить судьбу каждого бластомера. Поклеточное прослеживание показало, что конкретные бластомеры в ходе дробления становятся основателями клонов специфически дифференцирующихся клеток. Такой принцип формирования тела можно назвать *телобластическим*, который довольно широко распространён. Существование телобластов свидетельствует о том, что у зародыша имеются генетически обусловленные механизмы дробления, которые обеспечивают строгое наследование данным бластомером определённой области цитоплазмы яйца. Распределение разнородных компонентов цитоплазмы ооцита по зародышу создаёт своеобразную мозаику цитоплазматических детерминант, почему такой тип развития и стали называть *мозаичным*.

Детерминированный характер бластомеров, возникающих в ходе мозаичного дробления, подтвердился в многочисленных экспериментах по изоляции или устранению бластомеров и частей зародыша. Например, зародыш моллюска *Patella* после содержания в морской воде, лишённой кальция, распадается на отдельные клетки; после переноса в нормальную среду они могут продолжить развитие.

Способ развития, при котором попадание цитоплазмы определённого типа в бластомеры коррелирует с направлением дифференциации их потомков, широко распространён у животных, включая и некоторых вторичноротых.

Происходящая в период дробления ооплазматическая сегрегация лежит в основе явления автономной детерминации (см. 2.1.6.), которая наряду с эмбриональной индукцией (см. 2.1.12) представляет собой один из важнейших механизмов детерминации зачатков зародыша.

1.1.1.2.3. Детерминативный и регулятивный типы развития

Традиционно различают животных:

а) с *детерминативным* и

б) *регулятивным* типом развития.

При этом под *детерминативным* понимают развитие, при котором определение судьбы клеток происходит в *период дробления*, ещё до начала морфогенетических движений клеточных масс (присуще представителям Ctenophora, Lophotrochozoa, Ecdysozoa и низшим Deuterostomia.)

Регулятивный тип развития с относительно *поздним* определением судьбы зачатков характерен для многих книдарий и высших Deuterostomia. Например, у позвоночных животных активность собственного генома и детерминация зачатков наблюдаются обычно после завершения дробления, на стадии, когда зародыш представлен многими тысячами клеток. У насекомых с синцитиальной структурой зародыша образование клонов (за исключением рано обособляющихся первичных половых клеток) в период дробления невозможно в принципе. Спецификация клеток у этих животных происходит только на стадии целлюляризации.

Уточним, что под *детерминацией зачатка* понимается *совокупность процессов, благодаря которым устанавливается (определяется) судьба его развития*; ранний, обратимый этап детерминации, в течение которого происходит первоначальное программирование судьбы зачатка или клетки, называют *спецификацией*.

Естественным следствием ранней детерминации клеток является снижение регулятивных потенций зародыша. Напротив, способность к регуляции должна сохраняться дольше в развитии тех животных, у которых судьба клеток детерминируется на относительно поздних стадиях эмбриогенеза.

Подразделение на регулятивный и детерминативный типы развития весьма условно. По мере накопления сведений о молекулярно-биологических особенностях раннего эмбриогенеза, по-видимому, всё труднее говорить об обособленных типах развития. Скорее, их можно рассматривать как основные тенденции эволюции эмбриогенеза.

1.1.2. Бластула

В современной литературе период асинхронных делений дробления иногда называют периодом *бластуляции*. Как следует из названия, конечным результатом этого процесса является формирование *бластулы* – обычно однослойного многоклеточного зародыша, состоящего из внешне недифференцированных клеток (хотя в настоящее время мы знаем, что эти клетки во многих случаях определенным образом специфицированы). Граница, отделяющая стадию дробления от стадии бластулы достаточно условна. Тем не менее в отношении каждого конкретного вида обычно имеются вполне определенные критерии, которые позволяют не только отличать стадию бластулы от более ранних и более поздних этапов развития, но и подразделять стадию бластулы в свою очередь на *раннюю*, *среднюю* и *позднюю*.

У многих животных во время дробления внутренние концы бластомеров расходятся ещё на ранних стадиях, и между ними возникает сначала небольшая, а затем всё увеличивающаяся полость – *бластоцель*. Периодически объём этой полости то увеличивается, то уменьшается, и к концу дробления он у некоторых типов яйцеклеток может достигать значительных размеров. Соответственно зародыш на этой стадии развития и называется *бластулой*. В ходе дальнейшего развития бластоцель превращается в *первичную полость* тела. Последняя у ряда низших беспозвоночных является основной (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 его стенок, отгораживающие его от внешней среды, образуют между собой плотные контакты, непроницаемые для ионов.

Как уже упоминалось выше, у зародышей амфибий именно на стадии средней бластулы происходит активация генома зародыша.

Различают следующие типы бластул (рис.10):

1) *целобластула* характеризуется наличием бластоцеля, возникающего во время дробления путём расхождения клеток, и стенки (бластодермы), состоящей из одного, реже нескольких слоев клеток;

2) *стерробластула* отличается отсутствием бластоцеля, почему составляющие её клетки, расположенные одним слоем, имеют коническую форму и соприкасаются своими вершинами в центре;

3) *плакула* – сильно уплощённая бластула, имеющая форму двуслойной пластинки;

4) в *моруле* клетки располагаются беспорядочно, бластоцель отсутствует;

5) *дискобластула* образуется в результате дискоидального дробления и имеет форму клеточного колпачка на шаровидной массе неразделившегося желтка; она представляет собой, в сущности, очень неравномерную целобластулу или стерробластулу, в вегетативной части которой клеточные границы отсутствуют;

6) *перибластула* является результатом поверхностного дробления и отличается от целобластулы тем, что на месте бластоцеля находится желток; 7) в *синцитиальной* бластуле клеточные границы отсутствуют.

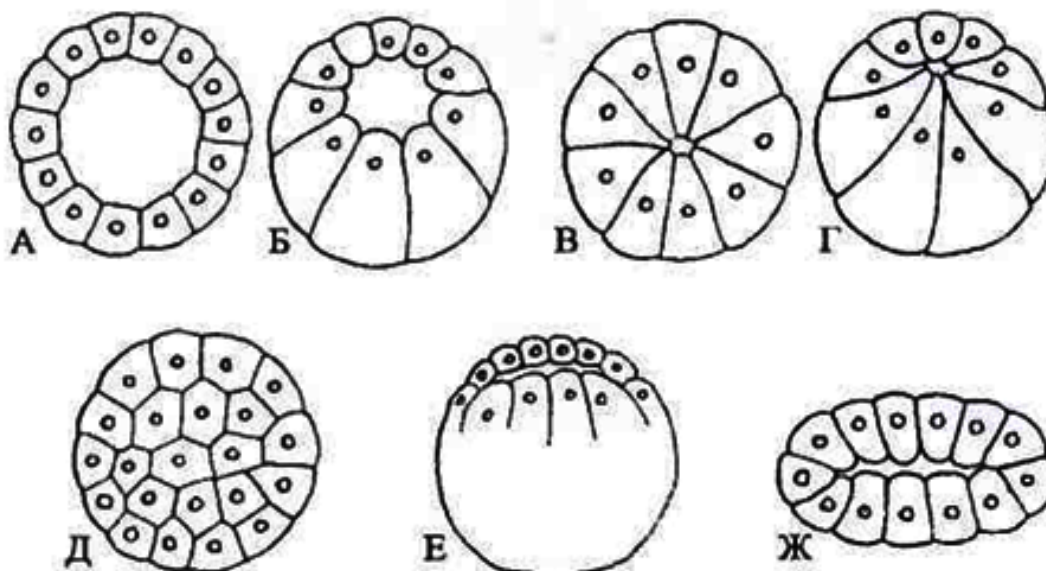


Рис.10. Типы бластул (по: Иванова-Казас, 1995): А – целобластула; Б – неравномерная целобластула; В – стерробластула; Г – неравномерная стерробластула; Д – морула; Е – дискобластула; Ж – плакула

По-видимому, наиболее примитивной является однослойная равномерная целобластула, которая рекапитулирует филогенетическую стадию шаровидной колонии протистов до превращения её в фагоцителлу. Все остальные типы бластул произошли вторично из-за накопления желтка, усложнения организации яйца и возникновения специализированных форм дробления.

В некоторых сравнительно редких случаях разные области бластулы имеют признаки морфологической дифференциации. Например, дробление у некоторых губок завершается образованием зародыша, одна половина которого представлена мерцательными клетками со жгутиками, а другая – крупными зернистыми клетками.

1.1.2.1. Гастрюляция. Зародышевые листки

По завершении дробления происходит изменение структуры клеточного цикла: появляются пресинтетическая и постсинтетическая фазы. Вступает в действие механизм, разрешающий деление лишь тем клеткам, масса которых достигает исходного уровня, и, следовательно, восстанавливается компенсаторный рост. В силу этих причин *палинтомический* цикл сменяется *монотомическим* (см. рис. 9).

В определённый момент развития (у позвоночных – это точка перехода на стадии бластулы) клетки зародыша приобретают способность к движению. Начинается этап морфогенетических преобразований – становления пространственной организации зародыша.

Морфогенез зародыша обусловлен целым рядом скоординированных процессов, в том числе:

- регулируемой пролиферацией,
- изменениями формы клеток и
- клеточными перемещениями.

Морфогенетические движения обусловлены

- а) как перемещениями *отдельных* клеток (различного рода миграции),
- б) так и движением клеток *в составе эпителиального пласта* (эпителиальные морфогенезы).

Одновременно с морфогенетическими событиями может происходить и *спецификация* (дифференциация) клеток.

Важно подчеркнуть, что цитодифференциация и морфогенетические движения имеют самостоятельные генетические системы контроля. Эти процессы вполне автономны, но вместе с тем они в каждом конкретном случае связаны между собой определёнными механизмами. Благодаря этому достигается высокая степень корреляции различных элементов морфогенеза и клеточной дифференциации.

К концу дробления у разных животных клетки зародыша могут находиться на различных этапах дифференциации. Они могут быть ещё полностью *потипотентными* и *коммитированными* к дифференциации в определённом направлении, но, тем не менее, способными при определённых условиях изменить направление своего развития. Детерминация клеток в этот ранний период развития может быть и достаточно жёсткой, иногда необратимой. Как уже отмечалось, практически у всех исследованных животных обнаружены клетки, получающие в процессе дробления цитоплазматические детерминирующие факторы ооцита. По завершении дробления эти клетки в ходе морфогенетических движений занимают строго определённые позиции.

Процесс первоначального морфогенетического преобразования бластулы, в ходе которого возникает пространственное обособление зачатков, дающих при дальнейшем развитии различные ткани и органы, называется гастрულიцей, а сам зародыш на этой стадии – гастролой.

Гастрuliaция происходит у всех типов многоклеточных животных, за исключением губок, у которых нет пищеварительной системы, образованной энтодермой. По завершении гастрuliaции обычно образуются обособленные в пространстве клеточные территории – *зародышевые листки* (теория зародышевых листков рассмотрена в части первой настоящего учебного пособия).

У двухслойных животных речь идёт о двух основных зачатках – наружном и внутреннем. Наружный листок, или *эктодерма*, является источником покровной и нервной ткани; внутренний листок (*энтодерма*) образует пищеварительную систему.

У большинства современных животных имеется ещё средний листок – *мезодерма*, которая образует мускулатуру, соединительную ткань, кровь, целомический эпителий, хрящевой и костный скелеты.

В основе формирования зародышевых листков лежат различные морфогенетические процессы (рис. 11).

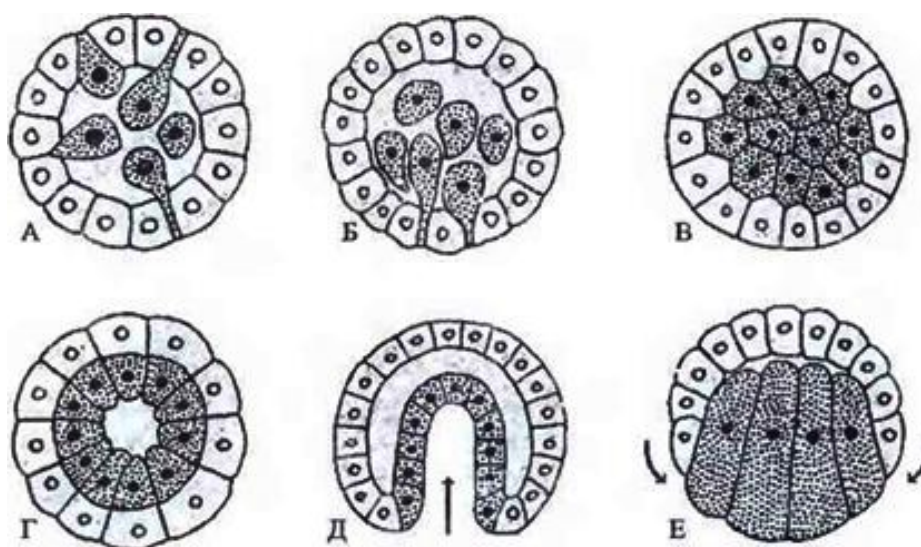


Рис. 11. Типы морфогенетических процессов, наблюдаемых при гастрюляции (по: Иванова-Казас, 1995): А – мультиполярная иммиграция; Б – униполярная иммиграция; В – морулярная деляминация; Г – клеточная деляминация; Д – инвагинация; Е – эпиволия; стрелками показано направление движения клеток

Гастрюляция путём *иммиграции* обычна для стрекающих, у которых энтодерма возникает в результате выселения клеток из стенки бластулы внутрь зародыша. Если выселение носит повсеместный характер, говорят о *мультиполярной иммиграции*, если же оно сосредоточено в одной области зародыша, её называют *униполярной*. При *биполярной* иммиграции выселение происходит с противоположных полюсов.

При *деляминации* элементы энтодермы образуются в результате направленного деления клеток бластулы, митотические веретёна которых ориентированы перпендикулярно поверхности зародыша. Следовательно, в этом случае клеточные перемещения почти отсутствуют.

Морулярной деляминацией называют образование энтодермы путём спецификации клеток, занимающих внутреннюю часть морулы.

При *инвагинации* гастрюляция происходит вследствие впячивания стенки бластулы. Полость вворачивания называется *гастроцелем*, а ведущее в неё отверстие – *бластопором* (первичным ртом); края бластопора называются его *губами*.

При *эпиволии* энтодермальный слой образуется в результате обрастания внутренних клеток поверхностными. Она происходит в тех случаях, когда инвагинация невозможна из-за малых размеров бластоцеля или инертности крупных, богатых желтком вегетативных макромеров.

У позвоночных при образовании зародышевых листков обычно имеется сложное сочетание разных типов клеточных движений (рис. 12).

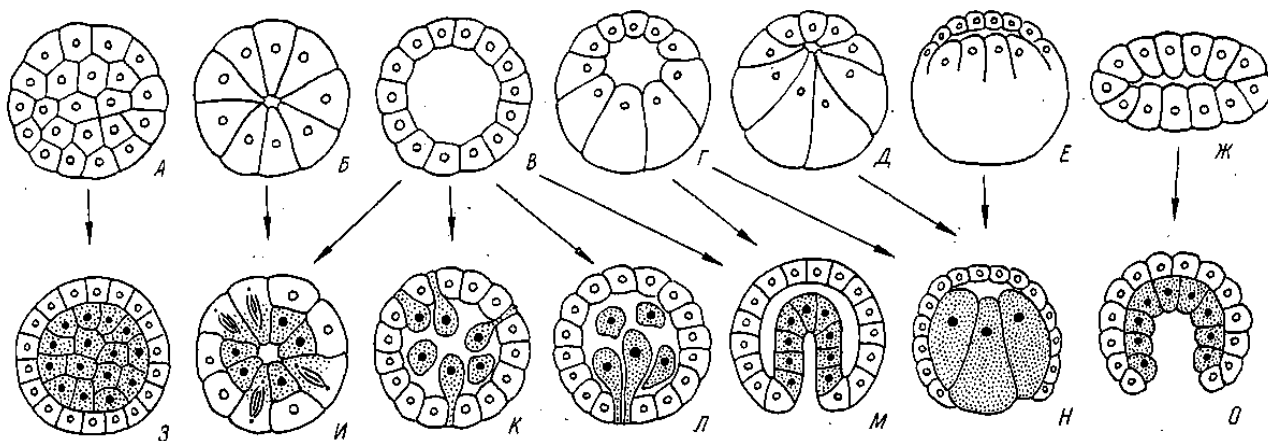
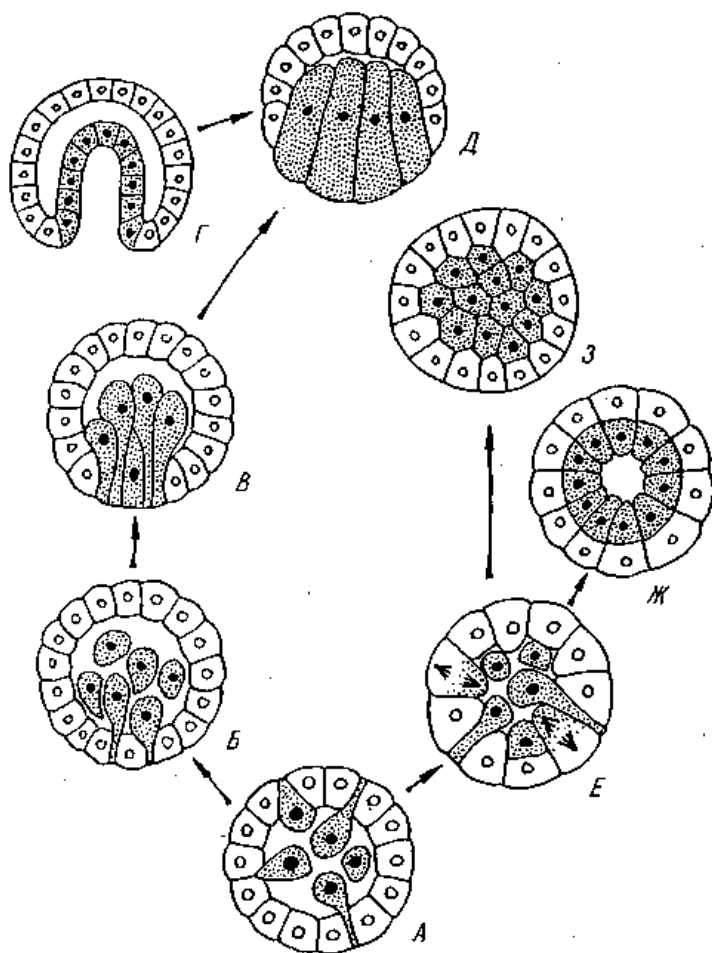


Рис. 12. Типы бластул при полном дроблении и связанные с ними типы гастрюляции (схема) (по: Иванова-Казас, 1995): А – равномерная морула; Б – стерробластула; В – равномерная целобластула; Г – неравномерная целобластула; Д – неравномерная стерробластула; Е – дискобластула; Ж – плакула; З – морульная деляминация; И – клеточная деляминация; К – мультиполярная иммиграция; Л – униполярная иммиграция; М – инвагинация; Я – эпиболия; О – изгибание плакулы (энтодерма отмечена пунктиром)

Итак, клеточный материал, оставшийся на поверхности зародыша после завершения гастрюляции, есть наружный зародышевый листок, или *эктодерма*. Что касается материала, погрузившегося внутрь, то лишь у кишечнополостных он представляет собой чистую энтодерму. У всех вышестоящих систематических групп этот материал содержит кроме энтодермы ещё и материал будущего среднего зародышевого листка – мезодермы.

Стой разнообразие гастрюляционные механизмы возникли, конечно, не одновременно. Возможно, их эволюционная последовательность такова (рис. 13):



Стой разнообразие гастрюляционные механизмы возникли, конечно, не одновременно. Возможно, их эволюционная последовательность такова (рис. 13):

Рис. 13. Эволюция гастрюляции у низших Metazoa (схема) (по: Иванова-Казас, 1995): А – мультиполярная иммиграция; Б – униполярная иммиграция; В – плотное вращение; Г – инвагинация; Д – эпиболия; Ж – смешанная деляминация; З – клеточная деляминация. Энтодерма отмечена пунктиром

1.1.2.1.1. Закладка мезодермы

Принято различать два принципиально различных типа закладки мезодермы (рис.14).

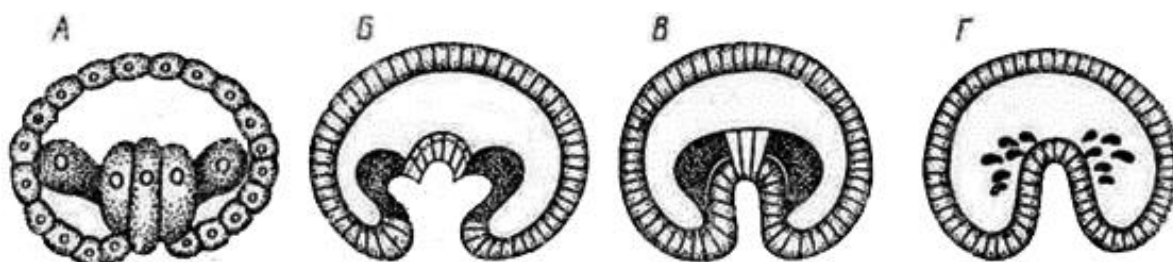


Рис. 14. Способы закладки мезодермы (по: Малахов, 1976): А – телобластический; Б – энтероцельный; В – деламинационный; Г – пролиферационный; затемнённые участки – целомическая мезодерма

Первый – *телобластический* – встречается в наиболее чистом виде у спирально дробящихся форм. В этом случае две крупные клетки, симметрично расположенные в полости бластоцеля в области губ бластопора, дают начало всей так называемой *целомической мезодерме* эмбриона. Эти blastomeres называются *мезобластами*, или *мезотелобластами*. Далее от них путём серии последовательных делений отпочковываются более мелкие мезодермальные клетки. В результате возникает пара так называемых *мезодермальных полосок*. Позже они подразделяются на парные отдельные – *сомиты*, внутри которых путём расхождения клеток образуются участки *вторичной полости тела*, или *целома*. Другой способ образования полостей – путём расхождения клеток – называется *шизоцельным*, или *кавитационным*.

Таким образом, при телобластическом способе закладки целомическая мезодерма образуется из двух blastomeres со строго определенной генеалогией. Мезодерма при этом никак не связана с энтодермой, образующейся из других blastomeres. Такая закладка мезодермы имеет место у многих групп первичноротых животных.

Принципиально другой способ закладки мезодермы – *энтероцельный* (наблюдается в наиболее ясной форме у иглокожих, головохордовых, кишечнодышащих, плеченогих). В этом случае материал будущей мезодермы вворачивается вместе с энтодермой в виде единого гастрального впячивания, и в процессе инвагинации граница между обеими закладками, как правило, неразличима. Такое впячивание, включающее в себя материал и энтодермы, и мезодермы, называется *первичным кишечником*, или *архентероном*, который соответствует гастротелю. Мезодерма же выделяется из архентерона путём выпячивания его стенок и отшнуровки возникших выпячиваний, реже – путём деламинации стенок архентерона или иммиграции клеток из них. После отделения мезодермы и хорды в составе стенки архентерона остаётся 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*.

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.

1.1.2.1.2. Гастроуляция и дифференциация клеток

Морфогенетические движения, которые обеспечивают гастроуляцию, имеют в своей основе различные клеточные, молекулярные и генетические механизмы, которые активируются на стадии поздней бластулы. Но если в основе морфогенетических процессов, связанных с образованием зародышевых листков у различных животных, лежат механизмы, которые контролируются разными генетическими системами, то становится очевидной бесперспективность идеи о том, что образование зародышевых листков у животных повторяет (рекапитулирует) процесс, происходивший у некой предковой формы. Признание в качестве примитивных Metazoa животных типа фагоцителлы Мечникова является веским аргументом против утверждения рекапитуляционного принципа как элемента теории зародышевых листков: по своим механизмам *инвагинация зародышевых листков* не имеет ничего общего с *выселением клеток внутренней среды фагоцителлы*.

По-видимому, нет достаточных оснований для предположения, что спецификация клеток в раннем эмбриогенезе должна быть напрямую связана с морфогенетическими движениями. Наоборот, имеются многочисленные данные, которые свидетельствуют о том, что спецификация представляет собой самостоятельный класс явлений; что она, не будучи жёстко связанной с морфогенетическими движениями в раннем эмбриогенезе, может реализоваться как в период дробления, так и после него.

Наличие зародышевых листков в онтогенезе всех Metazoa (за исключением губок) объясняется отнюдь не тем, что в онтогенезе этих животных происходит *рекапитуляция* процессов, характерных для некой анцестральной (личиночной) формы. Оно может быть понято с учётом того, что обособление клеток в виде зародышевых листков – важный элемент и универсальный инструмент *формообразования*. Гастроуляция не является каким-то уникальным и высокоспецифическим морфогенетическим процессом; характерные для неё перемещения клеточных пластов – частное проявление общих морфогенетических принципов.

Универсальные механизмы эпителиального формообразования, равно как и механизмы, обеспечивающие миграцию мезенхимы или эпиболию, при которой один слой клеток распространяется по поверхности другого, возникли в эволюции независимо от гастроуляции. Разнообразные морфогенетические движения, которые обеспечивают гастроуляцию двухслойных и трёхслойных животных, существовали уже у губок, хотя у них гастроуляция как таковая отсут-

ствуется. Нельзя не отметить, что у тех стрекающих, у которых гастрюляция происходит путём иммиграции или деламинации, эпителиальный морфогенез с его инвагинациями и эвагинациями широко используется при морфогенетических процессах на более продвинутых стадиях онтогенеза. Существование автономных механизмов эпителиального формообразования, закреплённых в виде особых генетических программ, видимо, и лежит в основе независимого возникновения инвагинации в процессах гастрюляции в разных группах Metazoa.

Теория зародышевых листков постулировала принцип специфичности (рис. 15), который подчёркивает, что у животных, занимающих различное положение на филогенетическом древе, имеется вполне определённый сходный круг производных эктодермы, мезодермы и энтодермы. Однако принцип специфичности листков далеко не абсолютен и широко известны многочисленные исключения из этого правила.

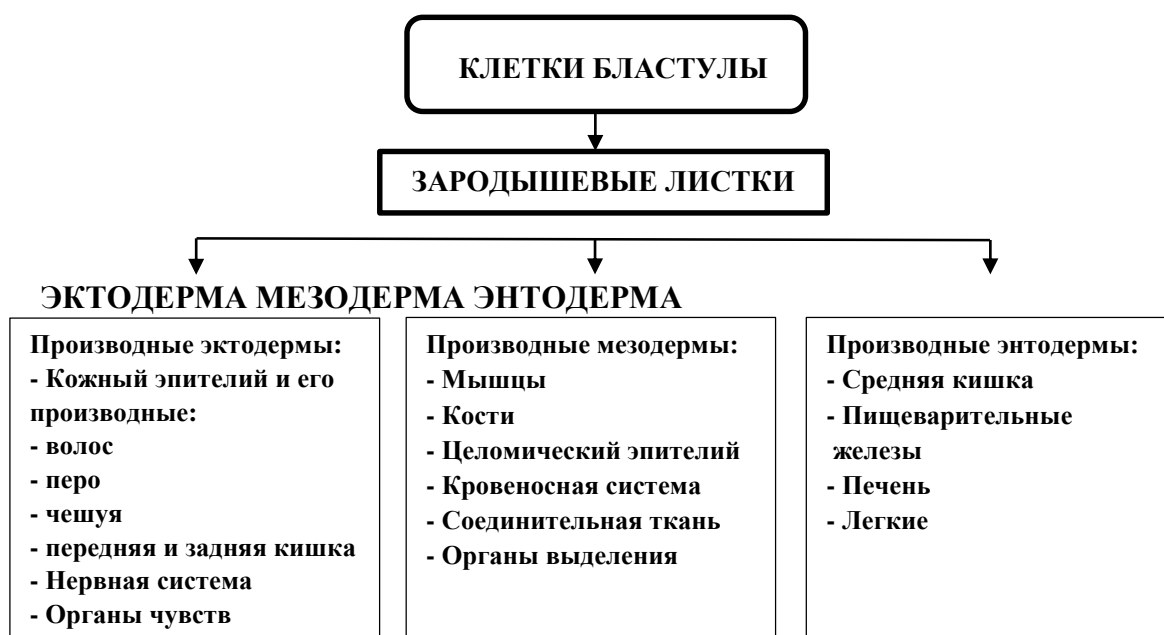


Рис. 15. Схема, иллюстрирующая принцип специфичности зародышевых листков (по: Дондуа, 2005)

Процессы гастрюляции разнообразны. Более подробно они будут рассмотрены в главах, посвященных очерку сравнительной эмбриологии животных.

1.2. РАЗВИТИЕ ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ГРУПП

В данной главе автор не ставит задачу дать сколько-нибудь исчерпывающий сравнительно-эмбриологический очерк имеющегося гигантского разнообразия животных. Его цель скромнее – привести ряд примеров эмбрионального развития животных некоторых систематических групп, а также изложить фактические данные, наиболее часто привлекаемые для изучения общих закономерностей онтогенеза животных (и не только.)

Каждый отдельный очерк, посвящённый представителям той или иной систематической группы, начинается с самого начала онтогенеза. Как говорили древние, «*ab ovo*» – «с яйца», т. е. «сначала» – в переносном и прямом смысле.

В ходе онтогенеза в организме зародыша формируются структуры, разные не только по функциям, которые они выполняют в организме животного, но и по тем задачам, которые они решают в ходе самого онтогенеза.

С этой точки зрения обычно различают структуры а) *провизорные* и б) *дефинитивные*. Провизорные органы (нем. *provisorisch* – предварительный, временный) – временные органы зародышей и личинок животных, функционирующие только в эмбриональный или личиночный период развития. Могут выполнять функции, специфические для зародыша или личинки, или основные функции организма до формирования аналогичных дефинитивных органов, свойственных взрослому организму (лат. *definitivus* – окончательный).

1.2.1. Развитие насекомых

Традиционно в учебном курсе эмбриологии более или менее подробно рассматривается эмбриональное развитие позвоночных (хордовых) животных. Однако, как известно, насекомые, и прежде всего дрозофила (*Drosophila melanogaster*), являются модельными объектами разных областей современной эмбриологии, поэтому в настоящем учебном пособии их развитию также уделяется внимание.

По характеру развития крылатые насекомые обычно подразделяются на две группы – с неполным (*Hemimetabola*) и с полным превращением (*Holometabola*). Согласно одной из гипотез, полное превращение характеризует сравнительно молодые отряды. По-видимому, имеется определённая корреляция между характером развития и особенностями организации оогенеза. За исключением бескрылых ногохвосток и ряда живородящих и паразитических видов крылатых насекомых – щитовки, наездники и другие (у которых дробление полное), насекомые имеют *поверхностный тип дробления*. Это связывают с исключительно высоким содержанием желтка. Яйцо обычно имеет достаточно жёсткую наружную оболочку – *хорион*, защищающий зародыш от высыхания и механических повреждений.

Спецификация паттерна передне-задней оси зародыша дрозофилы осуществляется ещё в ходе оогенеза (рис. 16).

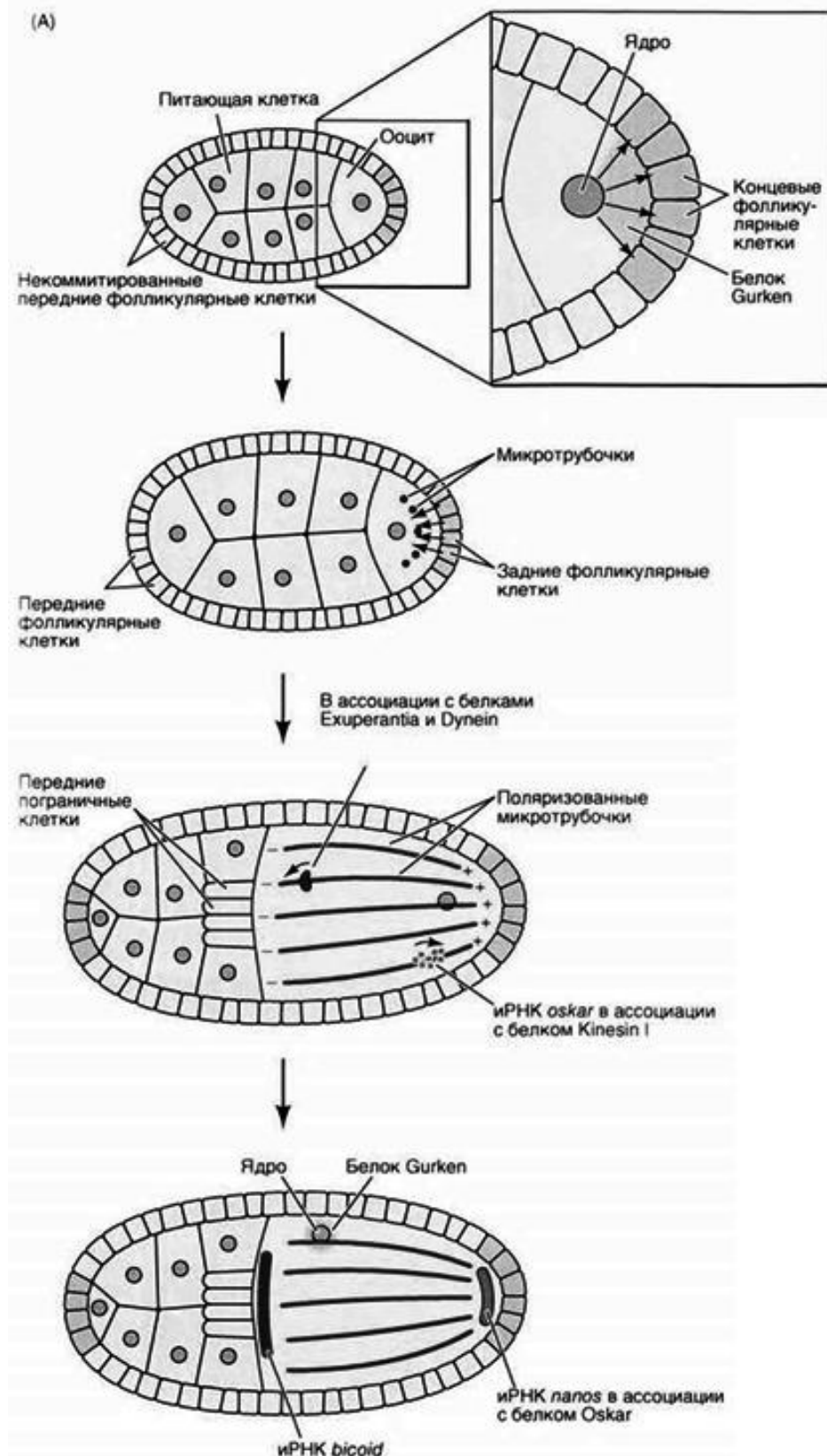


Рис. 16. Спецификация паттерна передне-задней оси зародыша дрозофилы в ходе оогенеза (по: Stephanson et al., 1988). Ооцит перемещается в задний отдел яйцевой камеры, в то время как питающие клетки заполняют передний. Ядро ооцита движется по направлению к терминальным фолликулярным клеткам и направляет синтез в цитоплазме белка Gurken. Терминальные клетки содержат рецепторы для белка Gurken; когда рецепторы взаимодействуют с ним, то фолликулярные клетки дифференцируются в задние клетки. В ответ на индуцирующий сигнал эти клетки синтезируют молекулу, которая активирует протеинкиназу A в яйце. Последняя ориентирует микротрубочки так, чтобы их растущий конец был задним, и РНК *oskar* в ассоциации с белком Kinesin I, который перемещает и РНК *bicoid* связывается с моторным белком Dynein, соединённым с нерастущим концом микротрубочек. Dynein перемещает и РНК *bicoid* в передний конец яйца. иРНК *oskar* образует комплекс с моторным белком Kinesin I, который перемещает и РНК *oskar* по направ-

лению к растущему концу микротрубочек в задний район, где новообразованный белок Oskar сможет связаться с иРНК *nanos*. Ядро (контролирующее образование белка Gurken) мигрирует вдоль микротрубочек, индуцируя близлежащие фолликулярные клетки, которые становятся дорсальными

При осеменении спермии проникают в яйцо через особое отверстие хориона – *микропиле*, которое обычно расположено на переднем конце яйца (хотя у некоторых насекомых, например у прямокрылых, положение микропиле может быть и иным).

Деление ядра зиготы, которое окружено цитоплазматическим «двори́ком», происходит автономно, т. е. не сопровождается делением цитоплазмы. В результате синхронных *кариокинетических* делений возникают многочисленные ядра. Ядерные энергиды, т. е. ядра с окружающей их цитоплазмой, согласованно перемещаются по цитоплазматическим тяжам из глубоких слоёв яйца на его периферию (рис.17).

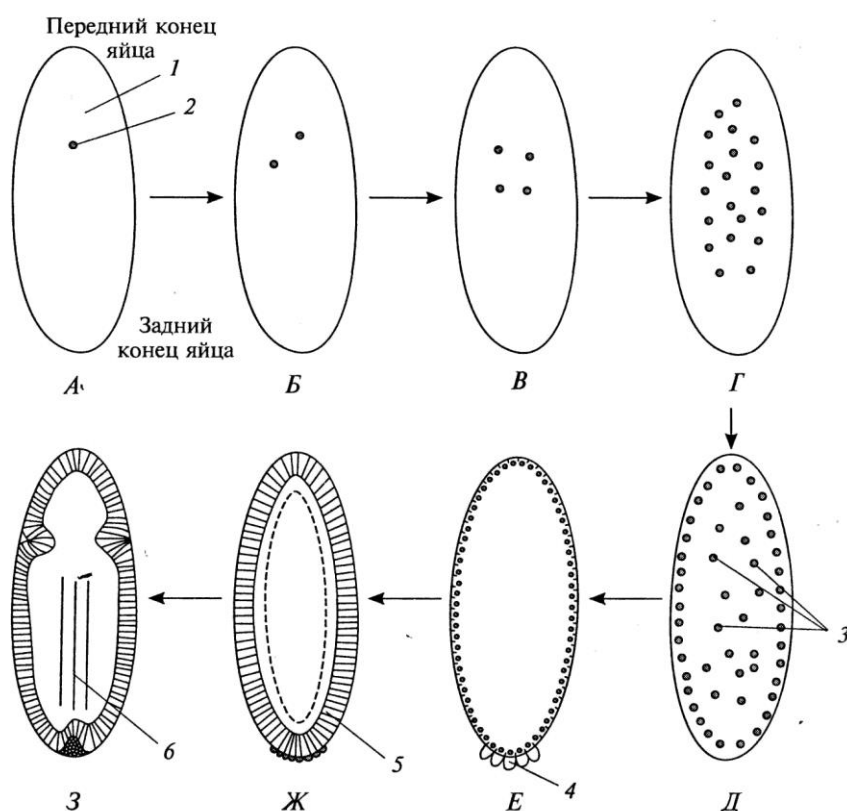


Рис. 17. Поверхностное дробление яйца дрозофилы и формирование перибластулы (по: Голиченков и др., 2004): А – зигота; Б – стадия двух ядер; В – стадия четырёх ядер; Г – стадия 32 ядер; Д – стадия синцитиальной бластодермы; Е – формирование полярных клеток, начало обособления клеток бластодермы; Ж – стадия клеточной бластодермы; З – начало формирования зародышевой полосы. 1 – желток; 2 – ядро; 3 – энергиды; 4 – полярные клетки; 5 – клеточная бластодерма (перидерма); 6 – зародышевая полоска

В период делений ядер и вплоть до их выхода на поверхность яйца зародыш имеет *синцитиальную* структуру. Это своеобразие ранних этапов развития имеет существенные физиологические последствия. Отсутствие разделяющих ядра мембран исключает возможность межклеточных взаимодействий с помощью лигандов и мембранных рецепторов. Но обеспечивает свободную диффузию РНК и белков, запасённых в период оогенеза или синтезированных после оплодотворения, по всему зародышу – если они специально не зафиксированы в какой-либо области яйца. Эти условия распространения сигнальных молекул

у ранних зародышей насекомых резко отличаются от того, что имеется у животных, зародыши которых с самого начала имеют клеточную структуру.

После выхода ядер в поверхностный слой цитоплазмы – *периплазму* (у дрозофилы это происходит в конце 9-го цикла дробления) образуется *синцитиальная бластодерма* (рис. 28, А–Б). Далее в результате формирования клеточных мембран поверхность зародыша дробится на *отдельные клетки* («поверхностное» дробление) и возникает *клеточная бластодерма* (рис. 28, Д).

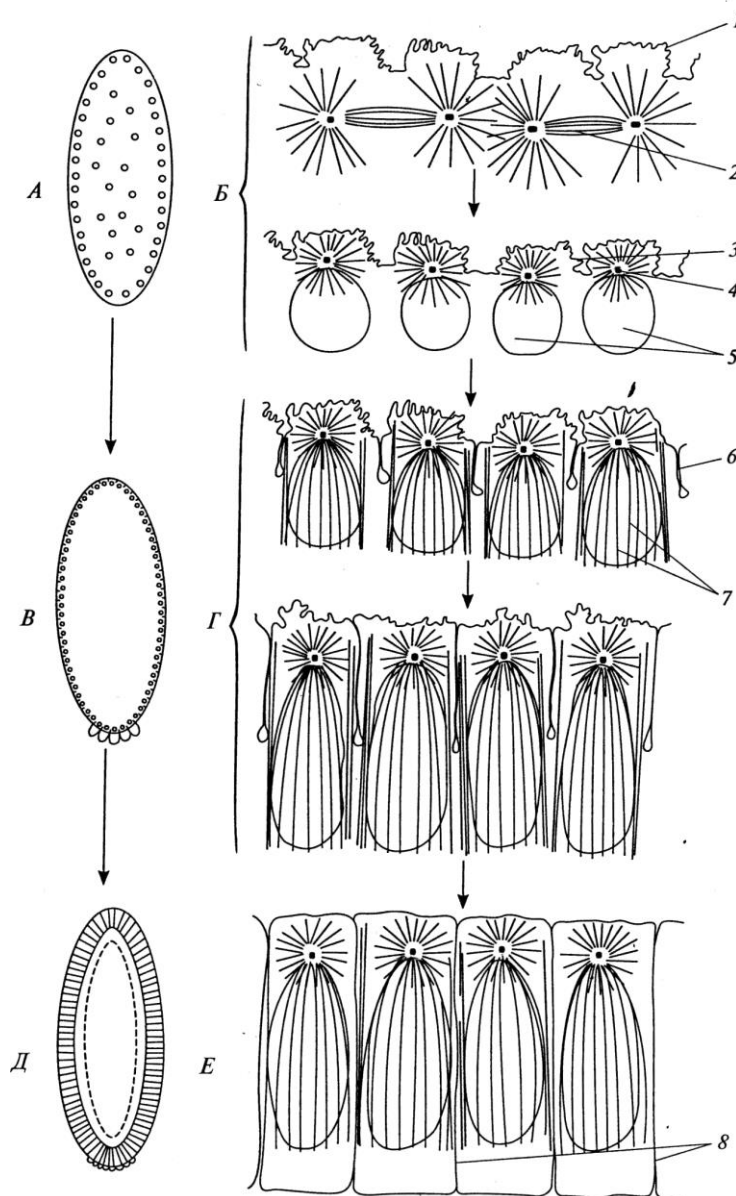


Рис. 18. Формирование клеточной бластодермы перибластулы дрозофилы (по: Fullibove, Jacobson, 1971): А – стадия синцитиальной бластодермы; Б – строение поверхностного слоя зародыша на стадии синцитиальной бластодермы; В – начало обособления клеток бластодермы; Г – удлинение ядер и формирование цитоскелета вокруг них; Д – стадия клеточной бластодермы; Е – полное обособление клеток бластодермы. 1 – поверхностная мембрана зародыша; 2 – митотическое веретено; 3 – формирующаяся борозда дробления; 4 – звезда веретена; 5 – ядра; 6 – канал борозды; 7 – микротрубочки вокруг ядер; 8 – сформированные клеточные мембраны, обозначают место, где возникнут зародышевые листки. Эта область называется зародышевой полоской, из неё образуются все клетки насекомого. Остальные клетки бластодермы образуют внезародышевые оболочки

Часть энергид дробления остается в желтке, становясь *вителлофагами* – специализированными, часто полиплоидизированными клетками, которые участвуют в переработке и усвоении желтка. Образующий ими желточный синцитий, возможно, играет и морфогенетическую роль, способствуя направленному разрастанию *зародышевой полосы*.

Последняя представляет собой сгущение клеток бластодермы, которое обычно возникает на вентральной стороне яйца. Сгущение клеток происходит прежде всего благодаря изменению их формы – в области полосы они становятся столбчатыми.

Различают три типа зародышевых полосок: *короткие*, *полудлинные* (промежуточные) и *длинные* (рис. 19).

Короткие полоски имеют вид диска, материал которого даёт начало сегментам головы, тогда как рост зародыша обеспечивается лежащей сзади от диска пролиферативной зоной. *Полудлинные* зародышевые полоски широко распространены у *Nemimetabola*, у которых они образуют два вентролатеральных скопления клеток, которые смыкаются на вентральной стороне и дают начало голове и сегментам груди, тогда как остальные сегменты формируются за счёт клеток зоны роста. *Длинные* полоски характерны для *Holometabola*. Они содержат материал всех сегментов и не имеют зоны роста, занимая не менее 80% длины яйца.

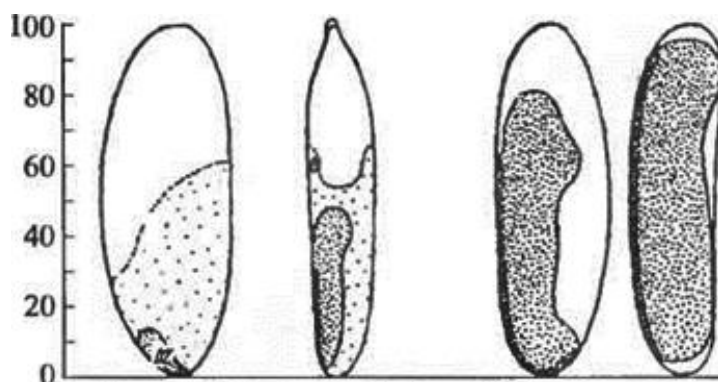


Рис. 19. Типы зародышевых полосок у насекомых (по: Pflugfelder, 1952). Объяснения в тексте

Наблюдения за судьбой клеток зародышевой полоски показывают, что её медиальная часть на большем протяжении занята материалом *презумптивной мезодермы*, тогда как передняя и задняя области полоски – *презумптивной энтодермой*. По бокам от медиальных зачатков располагаются симметричные полоски *нейроэктодермы*.

Способы обособления зародышевых листков у насекомых многообразны. Погружение материала будущей мезодермы и энтодермы может происходить одновременно, но иногда эти процессы разобщены. Разнообразны и механизмы перемещения клеточного материала с поверхности зародыша.

У многих насекомых происходит иммиграция, т. е. выселение отдельных клеток, которые располагаются между эпибластом и желтком. У некоторых видов погружающиеся вглубь клетки не теряют эпителиальной структуры. У мно-

гих, в том числе и у дрозофилы, происходит инвагинация медиальной части зародышевой полосы, в результате которой формируется продольно расположенная *мезодермальная трубка*. На стадии гаструляции в той области, где происходит иммиграция, инвагинация или эпибolia, некоторое время сохраняется продольная бороздка.

После отделения или инвагинации презумптивной мезодермы эктодерма латеральных областей зародыша смыкается по вентральной медиальной линии (рис. 20). Это материал нейроэктодермы, который служит источником нейронов и глиальных клеток, иммигрирующих с поверхности зародыша и располагающихся под эктодермой. Впоследствии они дают начало нервной системе насекомого. Нейроны каждого сегмента образуют ганглии, которые с помощью нейральных отростков объединяются в единую систему. Симметричные ганглии, лежащие в пределах одного сегмента, соединяются двумя комиссурами; с ипсилатеральными ганглиями, т. е. с ганглиями, лежащими на одной и той же стороне тела, они соединяются с помощью коннектив.

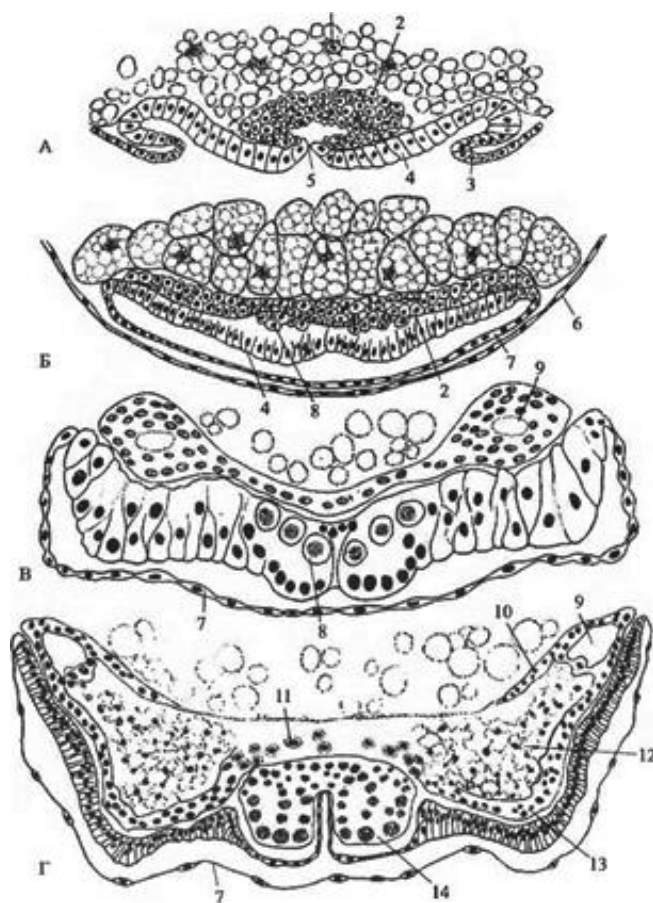


Рис. 20. Схема формирования брюшной нервной цепочки у насекомых (поперечные срезы); вентральная область внизу (по: Johansen, Butt, 1941): А – стадия обособления мезодермального зачатка и образования первичной бороздки; Б, В – последовательные стадии спецификации нейробластов; Г – образование брюшной нервной цепочки. 1 – желточное ядро; 2 – мезодерма; 3 – амниотическая складка; 4 – эктодерма; 5 – первичная бороздка; 6 – сероза; 7 – амнион; 8 – нейробласты; 9 – целом; 10 – висцеральный листок мезодермы; 11 – клетки крови; 12 – жировое тело; 13 – соматический листок мезодермы; 14 – брюшная нервная цепочка

Эктодермальные зачатки *средней кишки* образуются обычно на переднем и заднем концах зародышевой полоски (рис. 21). Впоследствии в области этих зачатков происходит инвагинация эктодермы и образуются: на переднем конце – *стомодеум* (зачаток передней кишки), на заднем конце – *проктодеум* (зачаток задней кишки). На границе между задней и средней кишкой формируются органы выделительной системы – *мальпигиевы трубочки*, открывающиеся в заднюю кишку.

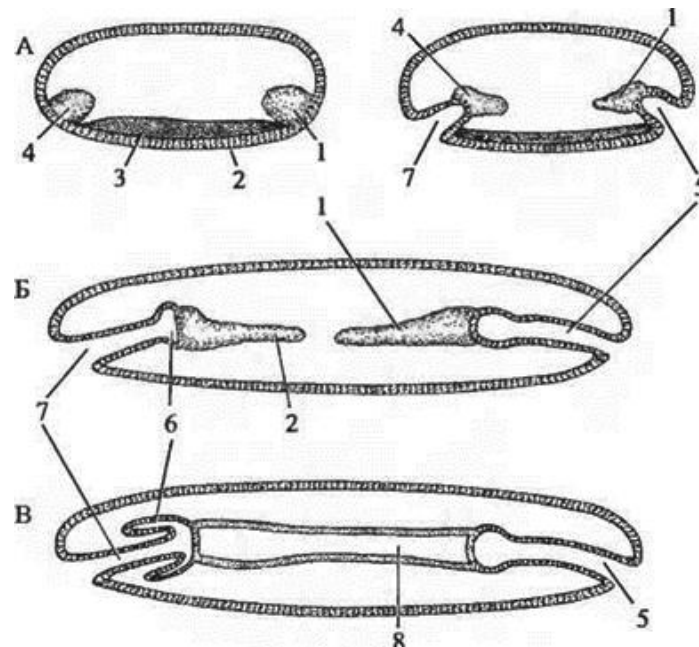


Рис. 21. Последовательные стадии формирования средней кишки у насекомых (по: Chapman, 1982): А – стадия закладки переднего и заднего зачатков энтодермы; Б – стадия формирования стомо- и проктодеума; В, Г – стадии формирования средней кишки. 1 – передний зачаток энтодермы; 2 – эктодерма; 3 – мезодерма; 4 – задний зачаток энтодермы; 5 – стомодеум; 6 – мальпигиевы сосуды; 7 – проктодеум; 8 – средняя кишка. Передний конец зародыша – справа, вентральная область – внизу

Одновременно с гастрულიей происходит *растяжение* зародышевой полоски. У видов с длинной зародышевой полоской она в результате этого процесса, распространяясь по срединной линии зародыша, огибает заднюю оконечность желточной массы и движется в переднем направлении по спинной стороне зародыша; при этом задний конец полоски приближается к её переднему концу. В этот период полоска обнаруживает первые признаки метамеризации – образуются парасегменты и детерминируются границы будущих сегментов тела. На следующем этапе развития зародышевая полоска укорачивается и её задний конец вновь совпадает с задней оконечностью желточной массы.

Однослойная эктодерма, находящаяся за пределами зародышевой полоски, образует *боковые складки*, которые растут навстречу друг другу в вентральном направлении, смыкаясь по медиальной линии (рис. 22). В результате возникают две *зародышевые оболочки*: внешний листок складки становится *серозой*, которая распространяется на дорсальную область зародыша, внутренний листок формирует *амнион*, эпителиальный пласт которого составляет единое целое с эктодермой зародыша. Таким образом формируется замкнутая *амниотическая полость*, которая заполняется особой амниотической жидкостью,

омывающей зародыш. Возникновение в процессе эволюции серозы и амниона обеспечило благоприятную среду для развития зародыша и, предотвратив опасность высыхания зародыша, послужило важным фактором завоевания насекомыми суши. Аналогичные структуры имеются и у Amniota.

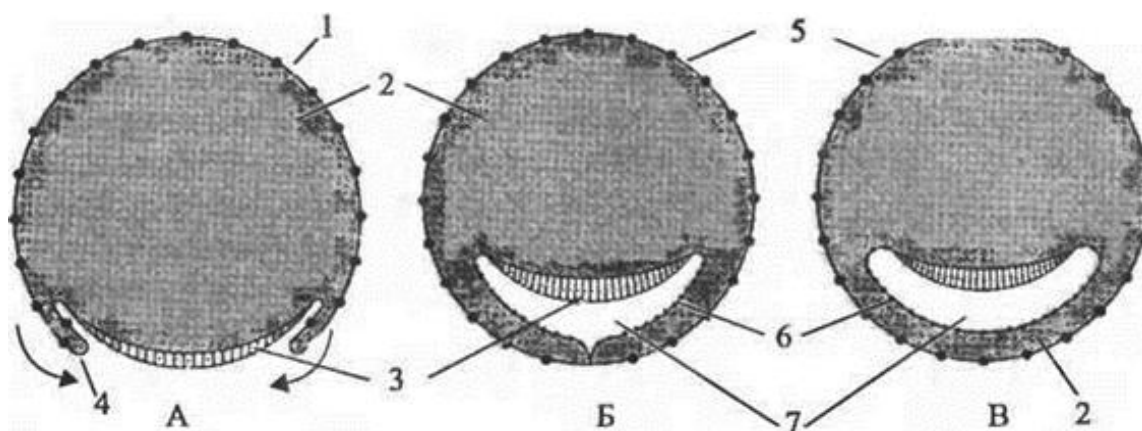


Рис. 22. Схема развития амниотической полости у насекомых (по: Chapman, 1982): А – появление латеральных складок, растущих в медиальном направлении (указано стрелками); Б – смыкание складок; В – слияние складок с образованием двух оболочек – амниона и серозы. 1 – бластодерма; 2 – желток; 3 – зародышевая полоска; 4 – амниотическая складка; 5 – сероза; 6 – амнион; 7 – амниотическая полость

Предполагается, что формирование зародышевых оболочек первоначально возникло как следствие своеобразного перемещения зародыша вглубь яйца – так называемого *бластокинеза*, который характерен для видов с короткой и полудлинной зародышевой полоской и состоит из двух фаз.

В первой фазе (которая обозначается как *анатрепсис*), происходит погружение зародыша в желток начиная с заднего конца зародышевой полоски. Погрузившись внутрь желтка, этот конец поворачивается на 180°. Благодаря движению задней области полоски в направлении переднего конца яйца зародыш приобретает сначала U-образную форму, а затем вновь выпрямляется – но теперь головная область погруженного в желток зародыша обращена назад. При этом перемещении связанная с зародышем внезародышевая эктодерма также увлекается вглубь желтка, в результате чего между вентральной стороной зародыша и желтком образуется амниотическая полость, ограниченная со стороны желтка однослойной внезародышевой оболочкой – *амнионом* (рис. 23). Остающаяся на поверхности яйца внезародышевая эктодерма представляет собой *серозу*.

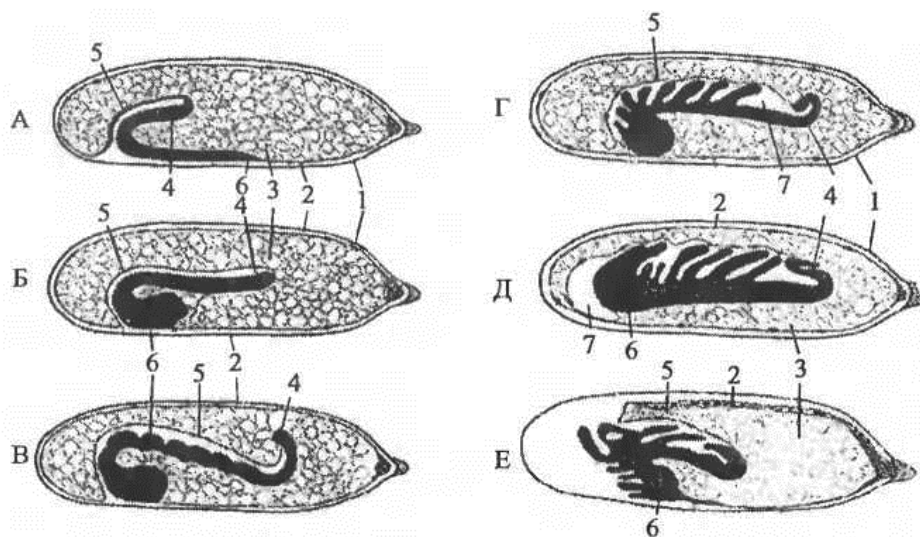


Рис. 23. Бластикинез у стрекозы *Calopteryx* (по: Johansen, Butt, 1941): А – В – анатрепсис; Г – Е – кататрепсис. 1 – оболочка яйца (хорион); 2 – сероза; 3 – желток; 4 – задний конец зародыша; 5 – амнион, 6 – передний конец зародыша; 7 – амниотическая полость

Вторая фаза бластокинеза (или *кататрепсис*) характеризуется обратным направлением процесса, в результате которого зародыш, теперь уже сегментированный и имеющий развитые придатки, выходит на поверхность.

У эволюционно относительно молодых видов с длинной полоской истинный бластокинез отсутствует, хотя описанное выше растяжение и сокращение зародышевой полоски, в ходе которых также образуются амнион и сероза, видимо, можно рассматривать как процесс, имеющий общие корни с бластокинезом.

В эмбриональный период происходит и формирование гонад. Если у представителей примитивных отрядов первичные половые клетки обособляются на сравнительно поздних стадиях развития, то у многих *Holometabola* (в том числе у дрозофилы) они возникают, как уже говорилось, в период дробления и образования бластодермы.

Попадающие в заднюю область яйца ядра окружаются *полярной плазмой* и обособляются в виде *полярных клеток*, которые как бы выталкиваются на поверхность (см. рис. 19). В ходе гастрюляции первичные половые клетки погружаются внутрь зародыша, локализуясь в заднем зачатке средней кишки. В период растяжения полоски они перемещаются на дорсальную сторону яйца и вместе с задней областью средней кишки смещаются вперед (рис. 24). Соматическая часть гонады формируется за счёт латеральной мезодермы. У дрозофилы зачаток гонады закладывается в V брюшном сегменте, при этом в состав гонады входит мезодерма V–VIII брюшных сегментов. Мезодермальные элементы проникают между гоноцитами и образуют *фолликулярный эпителий* яйцевых трубочек и *сперматоцист*.

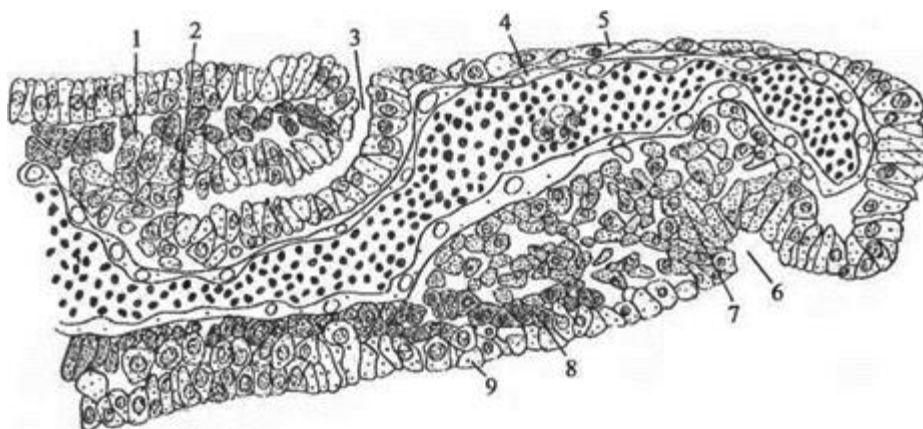


Рис. 24. Перемещение полового зачатка в ходе формирования зародышевых листков у мухи *Dacus* (по: Anderson, 1962): 1 – задний зачаток средней кишки; 2 – половой зачаток; 3 – проктодеум; 4 – желточный синцитий; 5 – бластодерма; 6 – стомодеум; 7 – передний зачаток средней кишки; 8 – мезодерма; 9 – эктодерма

Эмбриональный период у насекомых завершается появлением личинки.

Глубина метаморфоза личинок варьирует. Например, у многих мух и перепончатокрылых в ходе метаморфоза практически вся личиночная гиподерма разрушается и замещается имагинальной, разрушаются личиночные лабиальные железы, радикальной перестройке подвергается мускулатура, новый облик приобретает трахейная дыхательная система. Разрушение личиночных тканей происходит путём *гистолиза* и *фагоцитоза*. Активную роль в процессах метаморфоза играет *апоптоз*.

Построение новых органов взрослой особи происходит при участии специальных зачатков – так называемых *имагинальных дисков*, или особых резервных скоплений диплоидных имагинальных клеток – *гистобластов*, входящих в состав функционирующих полиплоидных тканей личинки. Дифференциация имагинальных дисков и гистобластов начинается при получении соответствующего гормонального сигнала на стадии *куколки*, тогда как спецификация клеток происходит на стадии *бластодермы*. Характер спецификации клеток, образующих впоследствии имагинальные диски, зависит от положения этих клеток вдоль передне-задней и дорсо-вентральной осей. Эти детерминированные на образование дисков клетки практически не пролиферируют, однако на личиночной стадии клеточные деления возобновляются и соответственно происходит рост дисков.

У дрозофилы имеется десять основных пар имагинальных дисков и один непарный в задней области тела, идущий на построение репродуктивных органов животного; наиболее крупный – имагинальный диск крыла содержит около 60 тыс. клеток, имагинальные диски ног или жужжалец – примерно по 10 тыс.

Имагинальные диски закладываются у личинок в виде эпителиальных утолщений. Различают несколько типов дисков (рис. 25). Наиболее просто устроены *наружный* и *свободный* диски, располагающиеся непосредственно под кутикулой. Более сложно устроены погружённые диски: в этом случае гиподерма образует впячивание, погружённая часть которого образует собствен-

но диск, соединённый с гиподермой периподиальным стебельком. На стадии куколки при действии гормона экдистерона происходит выворачивание имажинальных дисков наружу. При этом центральная часть диска телескопически выдвигается и образует дистальную область органа; периферическая часть диска дает проксимальную область конечности (рис. 26).

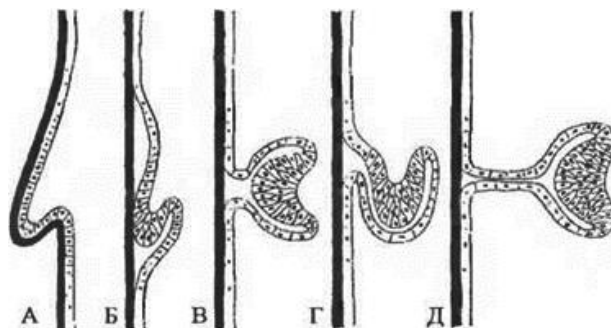


Рис. 25. Типы имажинальных дисков насекомых (по: Иванова-Казас, 1981): А – наружный; Б – свободный; В–Д – погружённые диски, в том числе: Г – погружённый обращённый, Д – погружённый стебельчатый

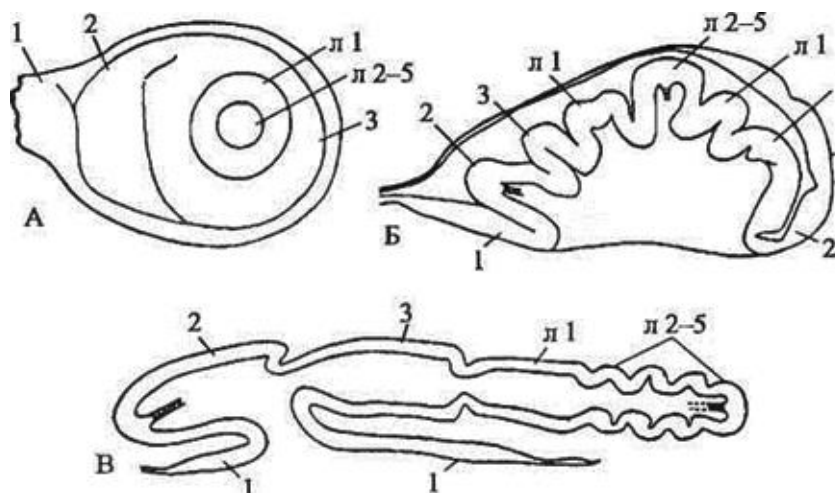


Рис. 26. Схема развития имажинального диска ноги дрозофилы (по: Fristrom, 1975): А – имажинальный диск на ранних стадиях развития, вид с поверхности; Б – то же на продольном разрезе; В – выворачивание зачатка ноги – торакальная гиподерма; 2 – презумптивное бедро; 3 – презумптивная голень; л1–л5 – членики конечности

1.2.2. Развитие позвоночных

Вообще традиционно именно позвоночные животные вызывают наиболее пристальный интерес и являются модельными объектами изучения процессов эмбрионального развития. Именно они легли в основу разработки теоретических представлений об этих процессах. Очерки развития этих животных обязательно входят во все эмбриологические учебники.

Прежде чем приступить к описанию эмбриогенезов позвоночных, отметим несколько специфических особенностей их изложения.

В ходе органогенеза этих животных принято его начальную фазу выделять в качестве особого периода, называемого *нейруляцией*.

На стадии нейруляции реализуется план строения организма хордового животного – устанавливаются все оси симметрии, зародышевые листки дифференцируются в системы осевых структур, внутренних и наружных органов.

Весьма много усилий было затрачено исследователями на выяснение процессов детерминации у позвоночных животных. В частности, вопроса, насколько предопределена судьба клеток бластулы при последующей гастрюляции и нейруляции.

Положение и окончательную судьбу той или иной области бластулы по завершении гастрюляции можно установить, нанося метки в различные пункты бластулы и прослеживая их последующие движения и превращения. Результаты такого исследования отмечают на схеме бластулы или ранней гастрюлы. Такие схемы называют *картами презумптивных* (будущих или, в более точном переводе с латинского, предполагаемых) *зачатков*. Первым такие карты составил немецкий эмбриолог В. Фохт (1888–1941) в 20-х гг. XX в. Он пропитывал кусочки агар-агара безвредными (так называемыми витальными) красителями, которые прижимались к различным областям поверхности бластулы. Краска диффундировала в зародыш, и соответствующий его участок окрашивался. Прослеживая перемещения последнего, можно узнать, где он окажется после гастрюляции и в какой зачаток превратится. По Фохту, перед началом гастрюляции все закладки зародыша расположены на поверхности, точнее, выходят на поверхность. На основании подобных исследований и были составлены *карты презумптивных зачатков*, которые далее будут представлены в очерках развития конкретных групп животных.

1.2.3. Развитие круглоротых

Яйца этих животных *полилецитальные, телolecитальные*; благодаря этому *дробление полное, неравномерное*. Первые две борозды меридиональные; третья проходит в широтной плоскости и делит яйцо на микромеры анимального полушария и макромеры вегетативного. В результате дробления образуется бластула как бы переходной формы – между *цело-* и *амфибластулой*; в анимальном полушарии её стенка состоит из двух-трёх, а в вегетативном полушарии – из шести-семи слоёв.

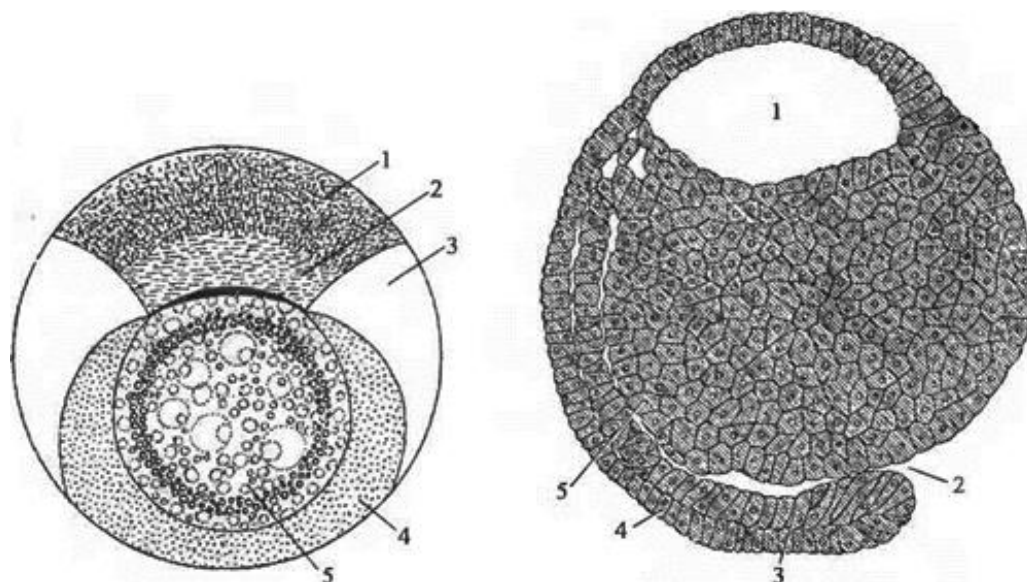


Рис. 27. Слева – схема расположения презумптивных зачатков перед гастрულიей у миноги (по: Иванов, 1945): 1 – нейральный зачаток; 2 – зачаток хорды; 3 – эктодерма; 4 – мезодерма; 5 – энтодерма; жирной линией обозначено местоположение спинной губы blastopora. Справа – сагиттальный разрез через гастралу миноги на стадии нарастания спинной губы blastopora (по: Иванов, 1945): 1 – blastocoel; 2 – blastopore; 3 – зачаток хорды; 4 – нейральная пластинка; 5 – энтодерма

На карте презумптивных эмбриональных зачатков миноги их расположение, по существу, не отличается от картины, наблюдаемой у ланцетника (рис. 26). Перед спинной губой blastopora лежат клетки, которые впоследствии дифференцируются как клетки хорды. Впереди них расположена зона нейроэктодермы. Латеральные и вентральная губы blastopora окружены материалом, дающим начало мезодерме. Центральная область вегетативного полушария занята клетками презумптивной энтодермы, тогда как анимальное полушарие занимают эктодермальные клетки.

Такое распределение материала предопределяет принципиальное сходство гастрულიи миноги с гастрულიей ланцетника, хотя, естественно, она имеет своеобразные черты, обусловленные особенностями строения многослойной blastuлы. Вместе с тем *blastocoel*, как и у ланцетника, заполнен студенистой массой.

Blastopore щелевидный и расположен между экватором и вегетативным полюсом яйцеклетки. Очень узкое и длинное втягивание гастрощеля возникает не столько в результате инвагинации, сколько в результате нарастания дорсальной губы blastopora на вегетативную поверхность яйца (рис. 26). По своему презумптивному значению гастрощель 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 в виде плотного тяжа, образующегося в результате скручивания нервной пластинки; только в головной области этого тяжа имеется полость, подразделяющаяся затем на ряд мозговых пузырей. (Сле-

дует подчеркнуть своеобразие нейруляции у миноги, у которой первоначально закладывается нервный тяж, тогда как полость нервной трубки, как и у рыб, возникает позднее.)

1.2.4. Развитие рыб

У осетровых и двоякодышащих рыб раннее развитие сходно с таковым амфибий (см. 1.2.5). Они обладают *мезолецитальными* яйцами, испытывают полное неравномерное дробление, проходят через стадии амфибластулы и инвагинационной гастролы амфибийного типа. От них резко отличается развитие костистых и пластинчатожаберных рыб: в этих группах яйца полителоцитарные, дробление неполное (дискоидальное).

Судя по всему, оба типа развития низших позвоночных – с полным и с дискоидальным дроблением – возникают независимо. Трудно сказать, случайностью или закономерностью является тот факт, что богатые желтком яйца, которые обуславливают дискоидальный тип дробления, характерны для процветающих ныне селхий и костистых рыб, тогда как полное дробление типично для современных двоякодышащих, кистепёрых, хрящевых и костных ганоидов, т. е. для групп, имеющих в настоящее время весьма ограниченное число видов.

В последние десятилетия модельным объектом молекулярной биологии развития и генетики стал *Danio rerio*. Немаловажную роль имели и некоторые особенности биологии этого вида: он прекрасно размножается в лабораторных условиях, достигает половой зрелости за относительно короткий период, икринки достаточно крупные и прозрачные, что позволяет вести непосредственное наблюдение за развитием и его аномалиями. Поэтому настоящий раздел в значительной степени опирается на сведения о развитии этого вида.

Размеры ооцитов у рыб находятся в обратной зависимости от количества половых продуктов, вымётываемых самкой: наименьшие размеры ооцитов характерны для видов с высокой продуктивностью. Имеется определённая зависимость между размерами икринок и стадией, на которой происходит вылупление личинки: у видов с крупными ооцитами вылупляются мальки, близкие по форме взрослым животным; у видов с мелкими ооцитами вылупляются личинки, которые существенно отличаются от взрослых форм.

Яйцо рыб окружено *первичной* по своему происхождению так называемой *лучистой оболочкой* (*zona radiata*), имеющей, как правило, довольно сложную структуру и радиальную исчерченность; последняя обусловлена наличием многочисленных микроканалцев. В период оогенеза в каналцы *zona radiata* заходят микроворсинки ооцита и фолликулярных клеток, что обеспечивает транспортировку питательных веществ в ооцит. У некоторых видов рыб также образуются *вторичные* и *третичные* оболочки яйца. Яйцевая оболочка непроницаема для спермиев. Для их проникновения служит *микропиле*.

Яйца *костистых* рыб имеют ярко выраженный *телолецитарный* характер; почти вся цитоплазма сосредоточена на периферии яйца. После оплодотворения цитоплазма стягивается в *анимальную* область, где расположено ядро, образуя здесь цитоплазматический бугорок, или *бластодиск*. Вегетативная часть ооцита занята плотной желточной массой, в которую вкраплены жировые включения.

Дробление *дискоидальное* – борозды затрагивают только *бластодиск*. Первые четыре деления обычно *меридиональные* (рис. 28, 29).

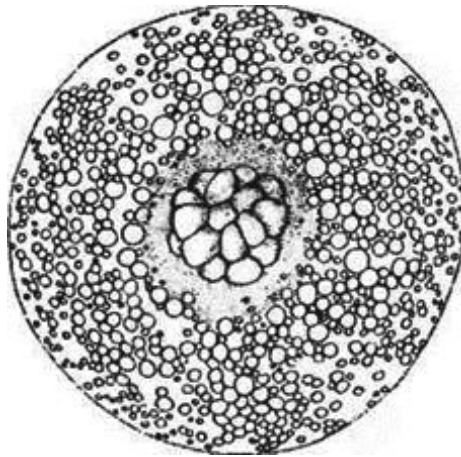


Рис. 28. Дробление яйца радужной форели *Salmo gairdneri*, стадия 16 бластомеров; вид с анимального полюса (по: Игнатьева, 1975)

На стадии 16 бластомеров лишь четыре центральные клетки обособлены от желтка, тогда как бластомеры, лежащие по периферии диска, сохраняют связь с желтком. Позднее начинаются деления, плоскость которых проходит в широтном направлении. Благодаря этому образуются клетки *внешнего* слоя (кроющий слой) и *внутренние* клетки. Последние сохраняют связь с желтком.

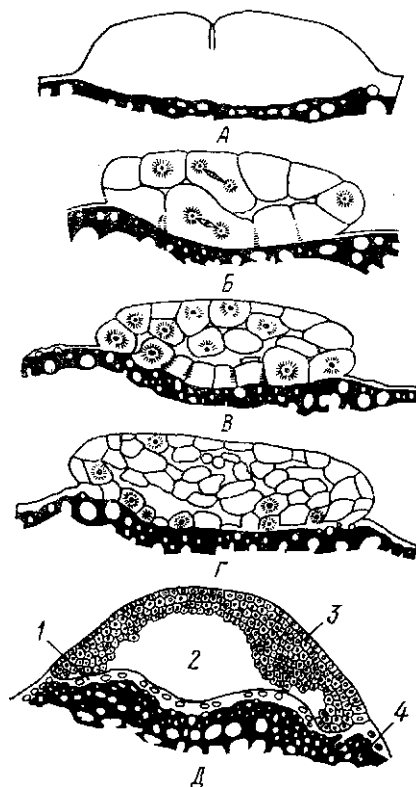


Рис. 29. Дробление яйца костистых рыб: А–Г – форели (по: Корш, 1954); Д – мурены (по: Букке, 1962): 1 – парабласт, 2 – бластоцель, 3 – бластодерма, 4 – желток

На стадиях дробления судьба клеток ещё не детерминирована. Показано, что потомки одной и той же клетки могут попасть в разные ткани и в разные области тела зародыша.

Дробление завершается образованием *дискобластулы*.

После эпителизации клеток кроющего слоя *бластомерная* бластула становится *эпителиальной*. Дно бластулы выстлано *синцитиальным перибластом*, который связан с желтком. На стадии бластулы специфицируются только самые наружные клетки кроющего слоя, которые впоследствии дают внешний покров зародыша – *перидерму* (рис. 30).

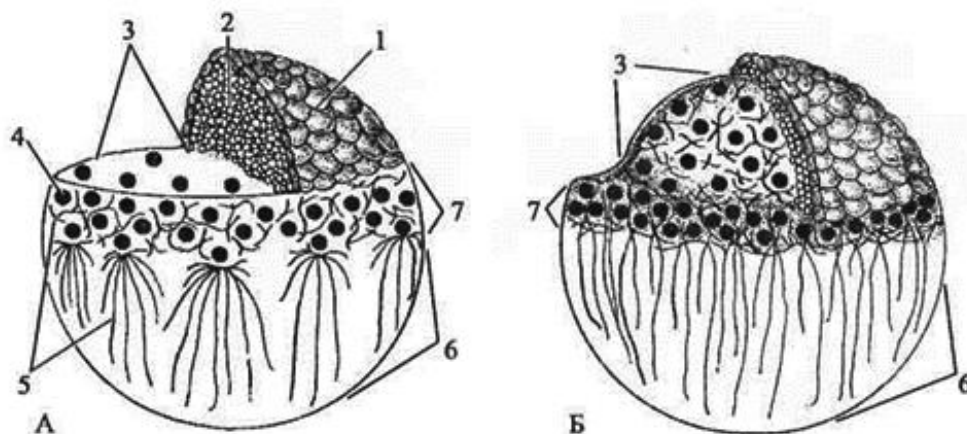


Рис. 30. Схема строения бластулы *Danio rerio* (по: Solnica-Krezel, Driever, 1994): А – поздняя бластула; Б – стадия 30%-ной эпиболии. 1 – слой кроющих клеток; 2 – внутренние клетки; 3 – внутренняя область перибласта, или желточного синцитиального слоя; 4 – ядра перибласта; 5 – микротрубочки; 6 – желток; 7 – внешняя область перибласта

На ранних этапах дробления деления *синхронные*, позднее синхронность клеточных делений утрачивается. Изменения длительности и структуры клеточного цикла коррелируют с началом зиготической транскрипции. Этот переломный момент в развитии называют *точкой перехода на стадии средней бластулы*. Важной особенностью этой стадии является то, что клетки зародыша приобретают способность к автономным движениям, а это создаёт предпосылки для начала морфогенетических процессов.

Одним из первых событий, связанных с движением клеток, является обрастание желтка, в ходе которого бластодерма распространяется по направлению к вегетативному полюсу. Направленный рост бластодермы происходит по наружной поверхности желточного синцития с его развитой системой микротрубочек (рис. 30).

Процесс обрастания желтка часто называют *эпиболией*, подчёркивая его функциональную близость к одному из элементов гастрюляции. Следует отметить, однако, что у костистых рыб обрастание начинается до наступления собственно гастрюляции, отличительным признаком которой может служить формирование бластопора и первичной кишки. Обрастание желтка в эмбриональном развитии костистых рыб находится в прямой связи с *меробластическим* типом дробления и необходимостью утилизировать запасы питательных веществ, сосредоточенные в недробящейся части зародыша.

Начало гаструляции знаменуется образованием на периферии бластодиска зародышевого кольца, или *краевого валика*. Масса внутренних клеток, находящихся под слоем кроющих, подразделяется на два зачатка – *эпибласт*, лежащий непосредственно под кроющим эпителием, и *мезэнтодерму*, находящуюся в контакте с желточным синцитиальным слоем. Обособление этих зачатков происходит различными способами: у *Danio* и многих других костистых рыб описана инволюция края бластодиска (рис. 31); у *Fundulus* гипобласт возникает путём ингрессии; у форели расслоение происходит вследствие центробежного движения части клеток внутренней массы.

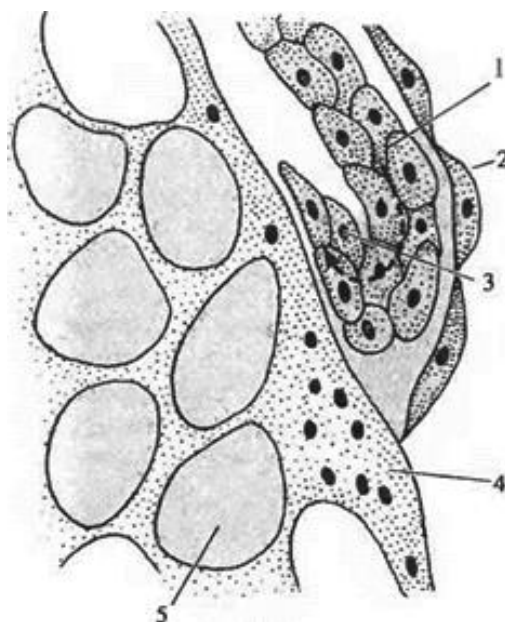


Рис 31. Схема инволюции клеток в области краевого валика у *Danio rerio* на стадии ранней гаструлы (по: Langeland, Kimmel, 1997): 1 – эпибласт; 2 – слой кроющих клеток; 3 – гипобласт; 4 – перибласт; 5 – желточная гранула

На карте презумптивных зачатков данио (рис. 32) видно, что на *анимальном* полюсе располагаются клетки *эктодермальной* природы, потомки которых дают на вентральной стороне *эпидермис*, а на *дорсальной* стороне – зачатки *органов чувств*, *головного* и *спинного* мозга. В *экваториальной* области расположены клетки *энтодермальной* природы, формирующие *глотку*, *печень* и *кишку*. В промежуточной зоне находится *мезодермальный* зачаток, содержащий материал будущей *хорды*, *сердца*, *сомитов* и *клеток крови*. Судя по этой карте, на стадии ранней гаструлы уже в определенной степени предопределены *дорсо-вентральная* и *передне-задняя* оси.



Рис. 32. Карта презумптивных зачатков *Danio rerio* на стадии ранней гаструлы, вид сбоку; дорсальная сторона справа, вентральная – слева (по: Langeland, Kimmel, 1997): эктодермальные зачатки (эпидермис, нейральный зачаток) находятся в анимальном полушарии; на границе бластодермы кольцеобразно расположены энтодермальные зачатки (кишка, печень, глотка); мезодермальные зачатки (хорда, мышцы головы, сердце, пронефрос, сомиты, кровь), также образующие кольцо, опоясывающее гаструлу, занимают промежуточное положение.

A, V – соответственно анимальный и вегетативный полюса; D – спинная сторона;

Ven – брюшная сторона

Следующий этап гаструляции связан с образованием *зародышевого щитка*, который возникает в результате *конвергенции* клеток внутренней массы. Клетки и эпибласта, и гипобласта начинают концентрироваться в зоне одного из меридианов экваториальной области. В результате широтного перемещения клеток в экваториальной области образуется утолщение – *зародышевый щиток* (или *краевой узелок*), который является гомологом спинной губы бластопора амфибий.

В этой области происходит *медиолатеральная интеркаляция* клеток, в результате которой область щитка сужается, а сам этот зачаток вытягивается в длину.

В ходе гаструляции в области зародышевого щитка в первую очередь происходит *инволюция* материала *головной энтодермы*. Вслед за ним уходит материал хорды и продолжается перемещение *энтодермальных* клеток из боковых частей; через боковые же участки происходит перемещение клеток будущей мезенхимы. Инволюирующий в области краевого узелка пласт распространяется в переднем направлении, плотно вклиниваясь между наружным слоем и перибластом. Клетки, которые инволюируют позднее, занимают и периферию задней части бластодиска, образуя здесь мезодермальный зачаток.

Наряду с конвергенцией и растяжением, которые ведут к образованию осевых структур зародыша, в ходе гаструляции продолжается процесс *эпиболии*. Обрастание желтка происходит неравномерно – быстрее всего оно идёт в передней и латеральных областях бластодиска; в задней области, где продолжается инволюция клеток, эпиболия несколько замедлена. В результате обраста-

ния поверхность перибласта и желтка оказывается покрытой внезародышевой эктодермой и мезенхимой, дающей начало *желточной кровеносной системе*. Таким образом образуется провизорный зародышевый орган – *желточный мешок*, обеспечивающий переработку и транспортировку запаса питательных веществ. Возникновение желточного мешка происходило в эволюции неоднократно и независимо у животных с такой организацией яйцеклетки, которая основана на сегрегации желтка и других питательных веществ в особой недробящейся зоне.

Благодаря неравномерности обрастания передний край диска, огибая желток, приближается к заднему концу зародыша, где некоторое время остаётся незакрытым небольшое округлое пространство – так называемая *желточная пробка*. Вскоре она замыкается, и передний край бластодиска соединяется с задним концом зародыша.

После завершения эпиболлии растяжение зародыша в переднем направлении заканчивается. Тем не менее рост зародыша продолжается в заднем направлении, благодаря чему возникает *хвостовая почка* – обособленный от желтка задний отдел зародыша.

Становление характерного для позвоночных плана строения продолжается и после гастрюляции. Основными событиями постгастрюляционного периода являются *обособление и дифференциация хорды и нервной системы*, а также *сегментация тела*; дифференциация тела происходит в передне-заднем направлении.

Сегментация затрагивает прежде всего мезодермальные полосы, лежащие по обе стороны от хорды. Возникающие борозды последовательно, в передне-заднем направлении отделяют обособленные скопления мезодермальных клеток – *сомиты*; их число заметно варьирует у разных видов: у данио оно достигает 30–34, у лосося – 63–64. В составе сомита имеются, по крайней мере, две субпопуляции клеток, образующие *миотом* – мышечный зачаток и *склеротом* – зачаток скелетных структур. Возможно, в составе сомита рыб имеется и типичный для более высокоорганизованных позвоночных третий зачаток – *дерматом*, производные которого дают клетки дермы (рис. 33).

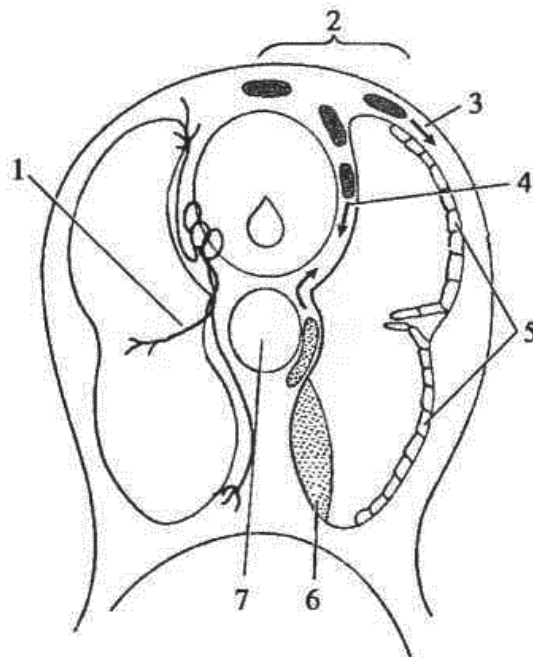


Рис. 33. Морфогенетические процессы на стадии формирования сомитов у *Danio rerio* (по: Langeland, Kimmel, 1997): 1 – нервные отростки, иннервирующие дорсальную и вентральную мускулатуру тела; 2 – клетки нервного гребня; 3, 4 – направление миграции клеток нервного гребня; 5 – миотом; 6 – склеротом; 7 – хорда

Основную роль в формировании осевых зачатков у костистых рыб играют движения конвергентной интеркаляции клеток к дорсальной средней линии (рис. 43, А, Б). При этом все осевые зачатки (хорда, сомиты, нервная трубка) образуются из внутренней массы бластомеров, с самого начала лежащих на разных уровнях.

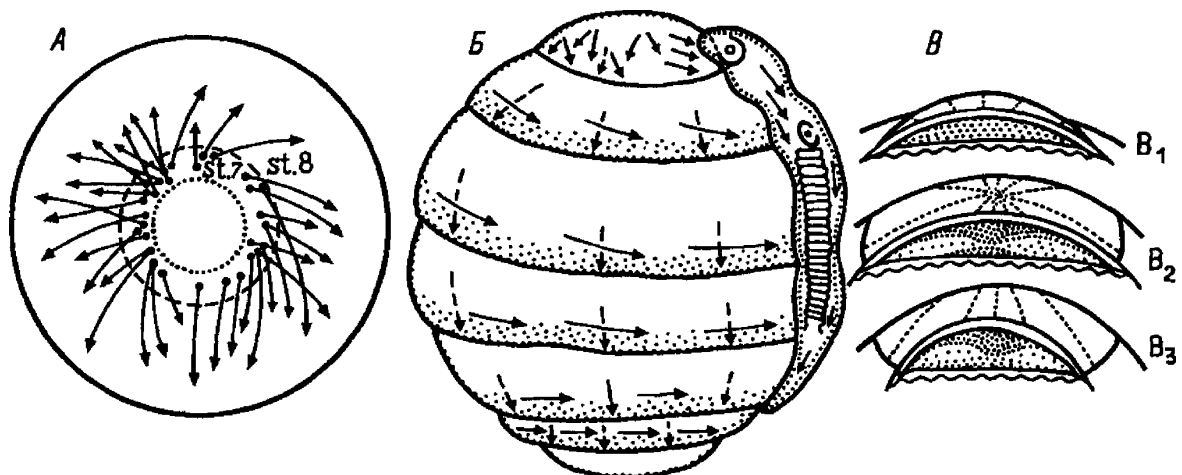


Рис. 34. Ранние стадии развития форели (по: Боллард, 1989): А – траектории движения внутренних бластомеров к краям зародышевого диска (дорсальный край – вниз); Б – соотношение движений клеток внутренних слоев (сплошные стрелки) и внешнего слоя (пунктирные стрелки) на последовательных стадиях развития; горизонтальные полуокружности – последовательные уровни обрастания яйца зародышевым диском. В₁, В₂, В₃ – карты презумптивных зачатков на трёх 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

В конце гаструляции *нейроэктодерма* принимает вид *нервной пластинки*, образованной столбчатыми клетками (рис. 35). На стадии *нейрулы* симметрично расположенные левая и правая полосы пластинки сближаются и образуют плотное скопление нейральных клеток – *нейральный киль*. При этом клетки, расположенные на латеральной границе пластинки, занимают дорсальное положение, а клетки центральной области пластинки оказываются в вентральном. Позднее нейральный киль округляется и принимает вид цилиндрического стержня, проходящего по медиальной линии вдоль тела зародыша. Наконец, путём расхождения клеток, или *кавитации*, образуется полая нервная трубка.

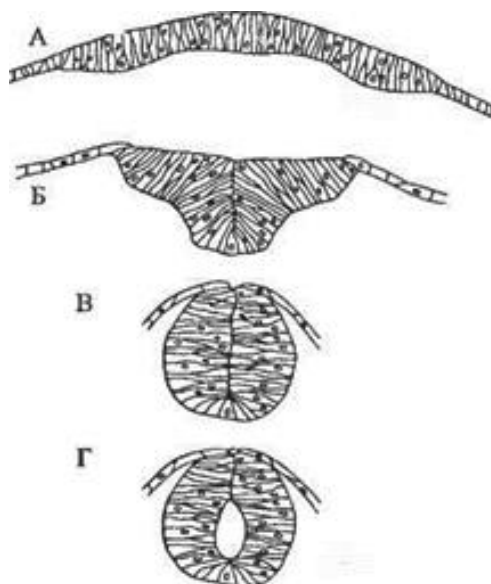


Рис. 35. Схема образования нервной трубки у зародышей костистых рыб (по: Рапан, Campos-Ortega, 1994): А – нервная пластинка; Б – нервный киль; В – нервный стержень; Г – нервная трубка

Заметим, 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 *невроцель* возникает в этой клеточной массе *шизоцельным* путём (т.е. путём расхождения клеток.)

Описанные процессы происходят весьма быстро (рис. 36).

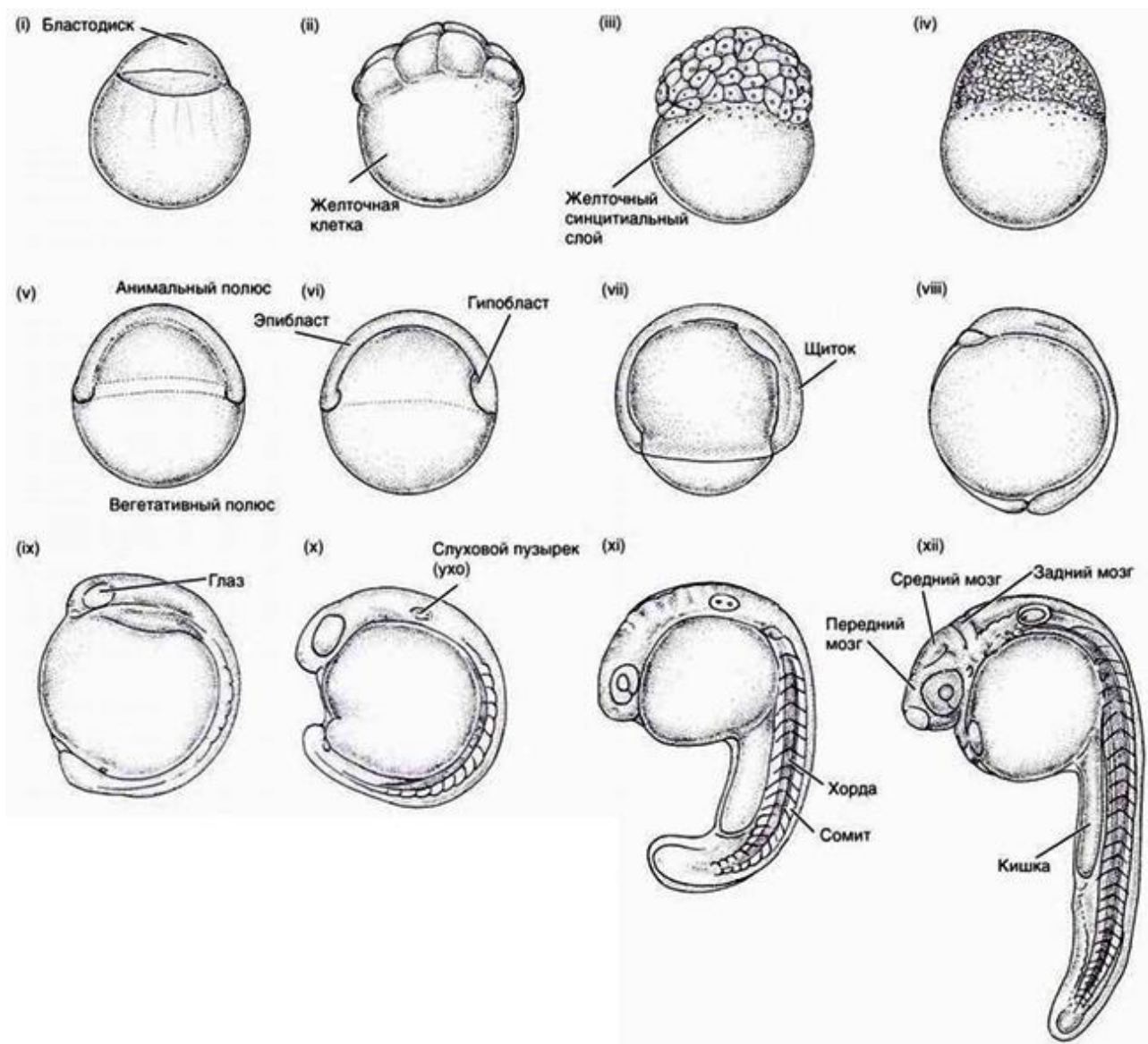


Рис. 36. Первые сутки развития *Danio* (по: Langeland, Kimmel, 1977)

1.2.5. Развитие амфибий

Легкодоступные, обладающие довольно крупными яйцами, неприхотливые при содержании амфибии, прежде всего некоторые лягушки и тритоны, стали классическим объектом биологии развития. На них выполнены разнообразные экспериментальные исследования, которые внесли неоценимый вклад в понимание фундаментальных проблем морфогенеза.

Эмбриональное развитие *безногих* амфибий практически не изучено. В развитии хвостатых и бесхвостых имеются существенные различия, хотя принципиальная схема развития у них общая.

Из бесхвостых модельными объектами биологии развития стали южноафриканская шпорцевая лягушка *Xenopus laevis* и, в меньшей мере, представители родов *Rana* и *Bufo*. Среди хвостатых наибольшей популярностью пользу-

ются аксолотль *Ambystoma mexicanum*, японский тритон *Cynops pyrrhogaster* и европейский тритон *Pleurodeles waltii*.

Яйца амфибий *телолецитального* типа, с высокой концентрацией желтка в вегетативном полушарии; кортикальный слой анимального полушария у многих лягушек сильно пигментирован. После оплодотворения происходит кортикальная ротация, в ходе которой кортекс яйца поворачивается примерно на 30° по меридиану, проходящему через точку вхождения сперматозоида в анимальном полушарии. Кортикальная ротация представляет собой очень важное событие в развитии амфибий, так как она обуславливает перемещение и активацию ряда морфогенетических факторов и предопределяет положение осей зародыша.

Вследствие вращения кортикального слоя становится видимой скрытая ранее серая цитоплазма анимального полушария: образуется так называемый *серый серп* (рис. 37), который расположен на будущей спинной стороне зародыша и обозначает место, где начнётся образование *дорзальной* губы бластопора. Плоскость меридиана, который проходит через середину серого серпа, представляет собой *сагиттальную* плоскость зародыша.

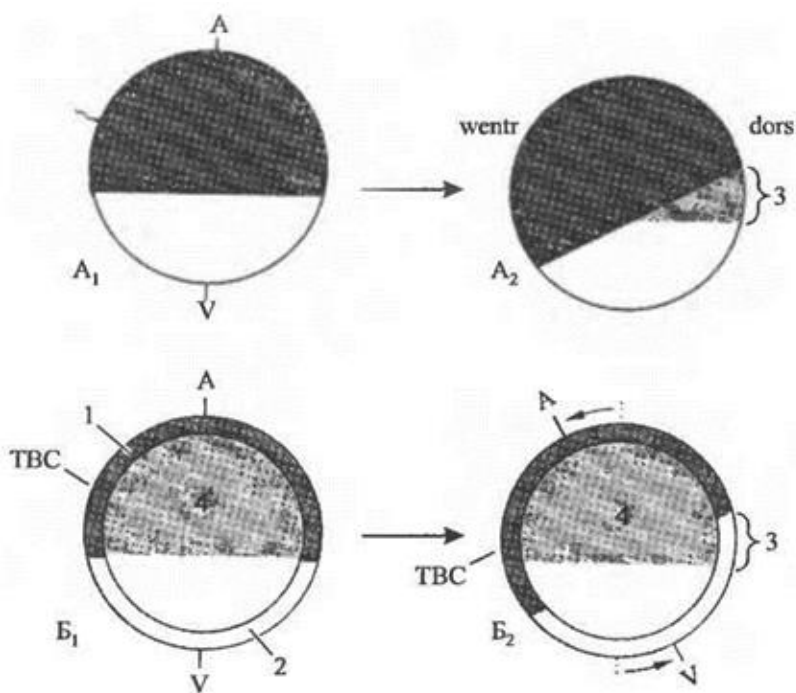


Рис. 37. Кортикальное вращение и образование серого серпа в оплодотворённой яйцеклетке амфибии (по: Ellinson, Rowning, 1988): A_1 – внешний вид зиготы перед ротацией кортикального слоя; A_2 – то же после кортикальной ротации; B_1 – сагиттальный разрез яйца до кортикальной ротации; B_2 – то же после вращения. А, V – соответственно анимальный и вегетативный полюса яйцеклетки; ТВС – точка вхождения сперматозоида. 1 – кортикальный пигментированный слой; 2 – кортикальный непигментированный слой; 3 – область серого серпа; 4 – слабо пигментированная цитоплазма

1.2.5.1. Дробление

Дробление *синхронное, полное, неравномерное* (рис. 38). Первые две борозды проходят меридионально и перпендикулярно друг другу. Первая борозда проходит через середину серого серпа и делит яйцо на правую и левую части. Третья борозда – широтная (или латитудинальная) проходит в плоскости, параллельной экваториальной, и отделяет анимальные бластомеры меньших размеров от крупных вегетативных. В результате четвёртого меридионального и пятого широтного деления образуется стадия 32 бластомеров.

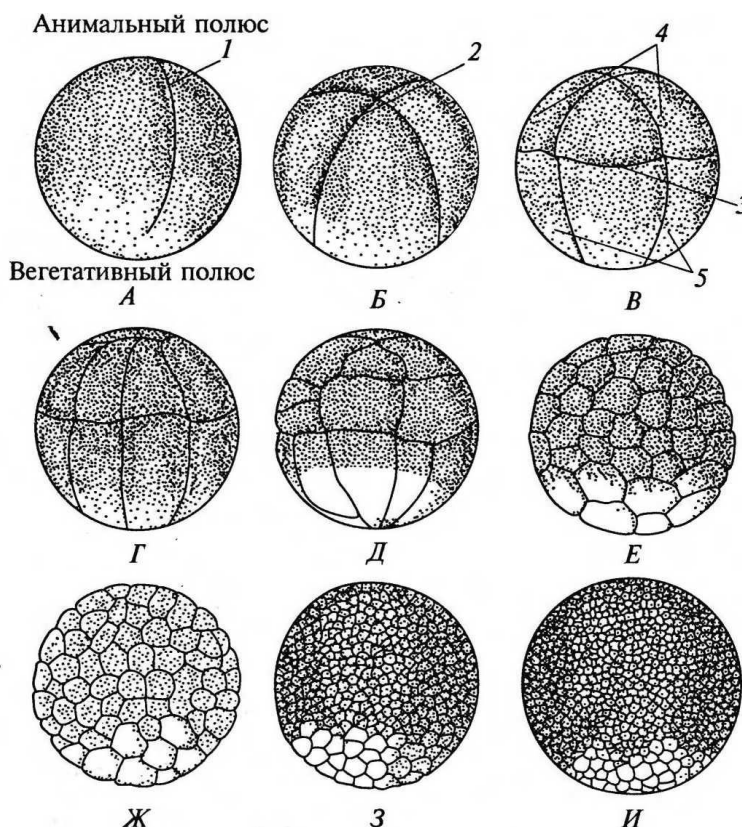


Рис. 38. Дробление яйца травяной лягушки (*Rana temporaria*) (по: Hiittner, 1949): А – первое деление; Б – второе деление; В – стадия 8 бластомеров; Г – стадия 16 бластомеров; Д – стадия 32 бластомеров; Е – стадия 64 бластомеров; Ж – стадия ранней бластулы; З – стадия средней бластулы; И – стадия поздней эпителиальной бластулы. 1 – меридиональная борозда первого деления; 2 – меридиональная борозда второго деления; 3 – широтная борозда второго деления; 4 – анимальные бластомеры; 5 – вегетативные бластомеры

В процессе дробления кортикальная цитоплазма, сопровождающая борозды дробления, частично перемещается вглубь зародыша, что ведёт к новым связям между основными компонентами яйца. На 12-м клеточном цикле наступает момент, так называемая точка перехода на стадии средней бластулы, когда *синхронность дробления нарушается*.

В процессе дробления образуется *бластоцель*, который расположен в анимальном полушарии (рис. 39). Его крыша состоит из нескольких рядов клеток; *вегетативное* полушарие образовано клетками крупными, богатыми желтком, среди которых имеются и *первичные половые* клетки.

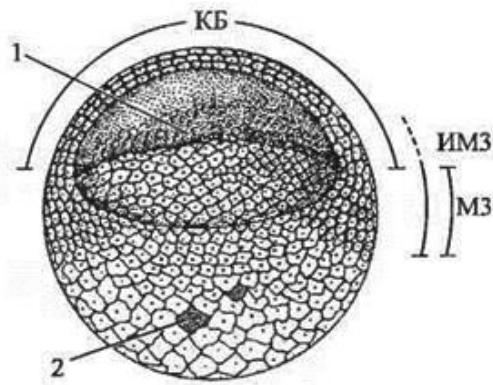


Рис. 39. Схема строения бластулы амфибии (по: Huttner, 1949): ИМЗ — инволюирующая область маргинальной зоны. КБ — крыша бластоцели; МЗ — маргинальная зона; 1 — бластоцель; 2 — первичные половые клетки

При рассмотрении карты презумптивных зачатков амфибий обращает на себя внимание её принципиальное сходство с соответствующими картами низших хордовых, а также миноги (рис.40). В центре вегетативной области здесь также расположены клетки, которые при дальнейшем развитии дают зачаток энтодермы. Впереди клеток энтодермы лежат клетки будущей головной кишки и хорды. Ещё далее вперёд, в зоне, расположенной в основном в анимальном полушарии, находятся клетки, которые формируют нервный зачаток.

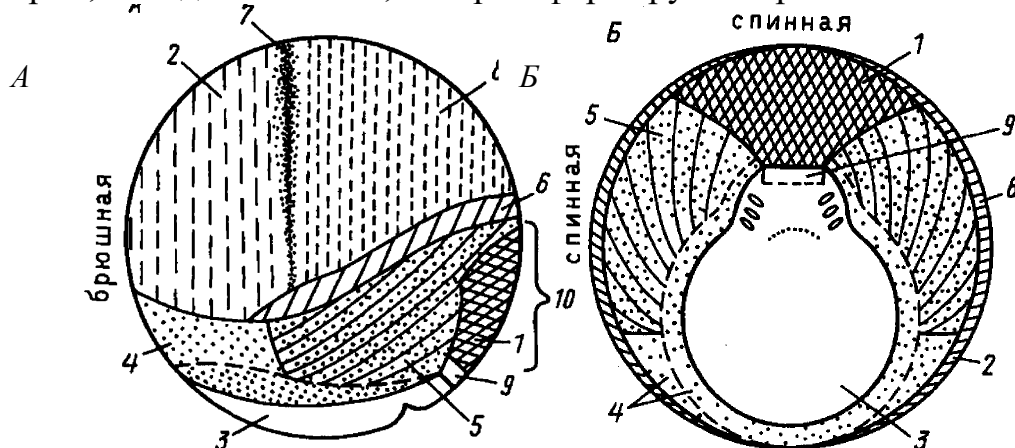


Рис. 40. Карты презумптивных зачатков на бластуле хвостатых амфибий (по: Пастельс, 1940): А — вид сбоку; Б — вид с вегетативного полюса: 1 — хорда; 2 — эктодерма покровов тела; 3 — энтодерма; 4 — боковая пластинка; 5 — осевая мезодерма (туловищные сомиты); 6 — мезодерма хвостовых сомитов; 7 — материал нервных валиков; 8 — нейроэктодерма; 9 — прехордальная пластинка

Вместе с тем есть и существенные различия. Они касаются прежде всего презумптивного нейрального зачатка, большая часть которого у амфибий перемещается на *анимальную* половину зародыша.

Отношение между положением нейрального зачатка и основной осью зародыша варьирует у хвостатых и бесхвостых: у аксолотля нейрогенная зона распространяется практически до самого анимального полюса, тогда как у шпорцевой лягушки граница нейрального зачатка отстоит от анимального полюса примерно на 45° .

1.2.5.2. Гастрюляция

Гастрюляция у амфибий благодаря развитию массивного энтодермального зачатка – довольно сложный процесс.

Напомним, что вегетативная стенка бластулы амфибий сложена из крупных, богатых желтком макромеров. Поэтому на вегетативном полюсе обширное впячивание возникнуть не может. Однако, по-видимому, некоторые богатые желтком наружные макромеры все же погружаются внутрь зародыша. Эти движения иммиграционного типа – предгастрюляционные. Они приводят к сокращению светлой вегетативной зоны на поверхности зародыша и к соответствующему увеличению темной (пигментированной) анимальной. Последний процесс можно рассматривать как первую фазу *эпиболии*.

Собственно гастрюляция начинается в области отмечавшегося выше серого серпа. Первым её признаком служит появление *дорзальной губы бластопора*, которая возникает на дорсальной стороне в области, разделяющей бластулу на анимальное и вегетативное полушария. Она возникает в виде небольшой дугообразной щели, врезающейся в поверхность зародыша в области серого серпа (рис. 41, 42). Появление этого щелевидного углубления обусловлено сокращением апикальных концов, удлинением тела и расширением базальных областей лежащих здесь энтодермальных клеток. Благодаря этим изменениям клетки принимают бутылковидную форму (рис. 43, В). Процесс формирования таких клеток распространяется по окружности в латеральном направлении, а позднее – назад, вызывая появление соответственно *латеральных* и *вентральной губ бластопора*.

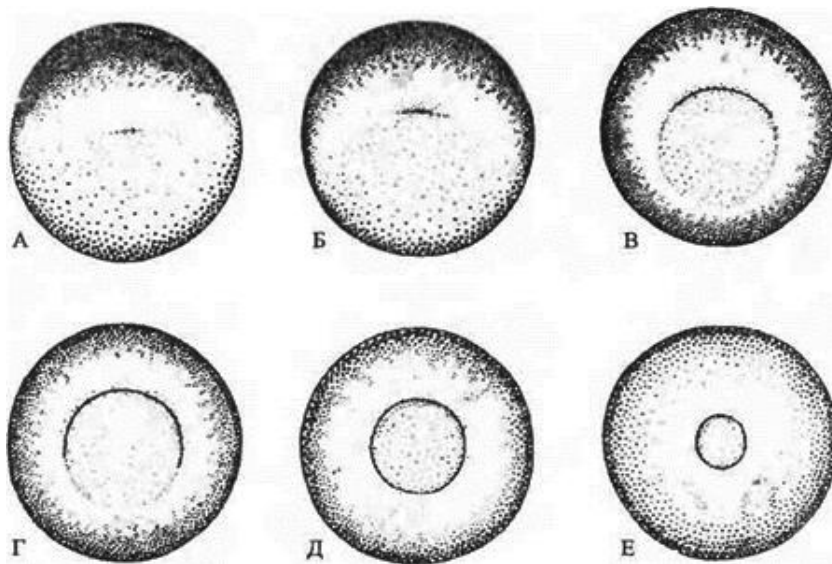


Рис. 41. Последовательные стадии гастрюляции *X. laevis* (вид с вегетативного полюса) (по: Детлаф, Руднева, 1975): А, Б – появление спинной губы бластопора; В, Г – образование латеральных губ бластопора; Д – замыкание бластопора на вентральной стороне и образование желточной пробки; Е – уменьшение размеров желточной пробки

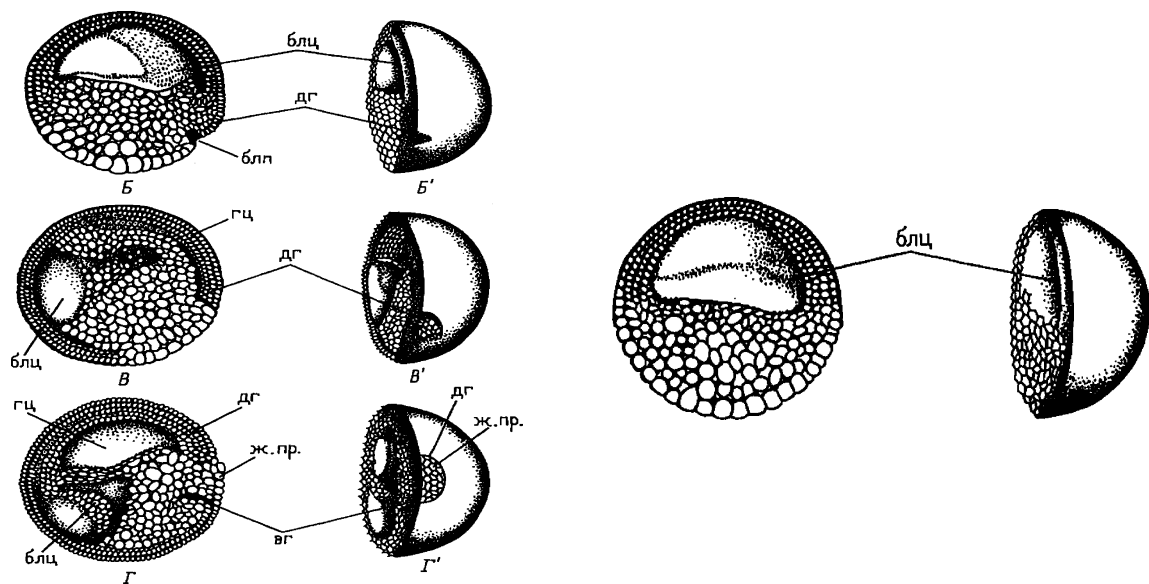


Рис. 42. Последовательные стадии гастрюляции амфибий на сагиттальных разрезах (по: Балинский, 1975): А, А' – бластула; В, В' – ранняя гастрюла; В, В' – средняя гастрюла; Г, Г' – поздняя гастрюла. Изображения А'–Г' повернуты на 90° относительно А–Г, блц – бластоцель; блп – blastopore; гц – гастрюцель; дг – дорсальная губа blastopore; вг – вентральная губа blastopore; ж.пр. – желточная пробка

Дальнейший ход гастрюляции связан прежде всего с подворачиванием клеточного материала через дорсальную губу blastopore: клетки анимальных районов смещаются в вегетативном направлении (вегетопетально) вплоть до губы blastopore и, подвернувшись через неё, образуют дорсальную выстилку углубляющегося архентерона (рис. 43, В). Таким образом, клеточный состав дорсальной губы blastopore непрерывно обновляется.

Вегетопетальные движения клеток наружной поверхности гастрюлы в направлении дорсальной губы blastopore представляют собой продолжение движений эпиболии. В результате этих движений blastopore смещается в вегетативном направлении и площадь поверхности, занимаемая анимальными (светлыми) клетками, всё время увеличивается. Основой движений эпиболии является интеркаляция клеток, т.е. их «вставление» меж друг другом с утратой прежних межклеточных контактов и установлением новых.

Гастрюляция завершается погружением энтодермального зачатка, клетки которого оказываются прикрытыми наружным листком в результате *эпиболии* эктодермы. Последняя связана с перестройкой или реаранжировкой многорядной стенки бластулы. Её клетки встраиваются между клетками контактирующих рядов (рис. 43, А). В ходе этого процесса клетки наружного ряда, лежащие впереди спинной губы blastopore, уплощаются, стенка бластулы становится тоньше, а клеточный пласт движется в направлении blastopore.

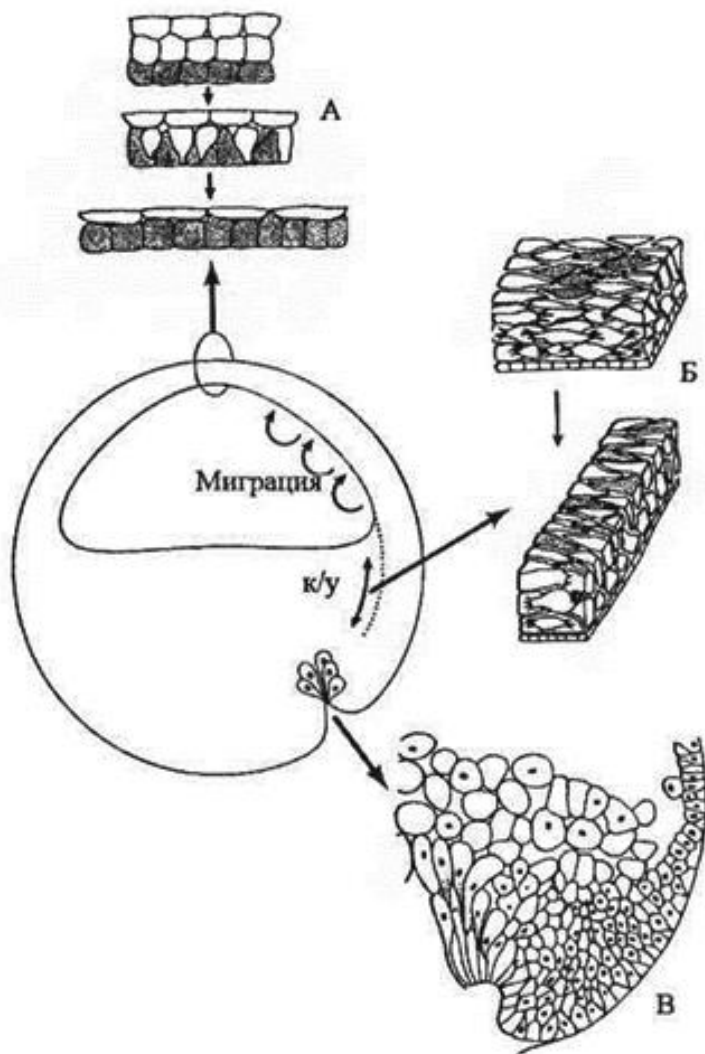


Рис. 43. Морфогенетические движения, обеспечивающие гастрюляцию у амфибий (по: Valinsky, 1981): А – генерирующее эпиболью растяжение поверхностных клеток эктодермы в области крыши бластоцеля; Б – конвергенция клеток в дорсальной маргинальной области, вызывающая сужение и удлинение этой зоны; В – образование бутылковидных клеток в области спинной губы бластопора, способствующее инвагинации последней; к/у – конвергентное удлинение

В области щели бластопора слой наружных клеток подворачивается внутрь зародыша; попавшие внутрь клетки продолжают двигаться по внутренней поверхности стенки бластулы, перемещаясь теперь в обратном направлении, т. е. к анимальному полюсу. Это движение обусловлено *конвергенцией*

внутренних клеток маргинальной зоны к медиальной линии, в более узкую полосу, в результате чего происходит её растяжение или удлинение в переднем направлении (рис. 43, Б). Благодаря этим процессам *бутылковидные* клетки и *архентерон* в целом перемещаются в сторону анимального полюса, оттесняя бластоцель к вентральной стороне зародыша; его полость выстлана энтодермой.

Процессы, которые начинаются на *дорсальной* стороне зародыша, постепенно распространяются *латерально* и *назад*, что приводит к образованию на поверхности зародыша *кольцевого бластопора*, в центре которого долгое время сохраняются занимавшие вегетативный полюс богатые желтком клетки энтодермального зачатка – так называемая *желточная пробка*.

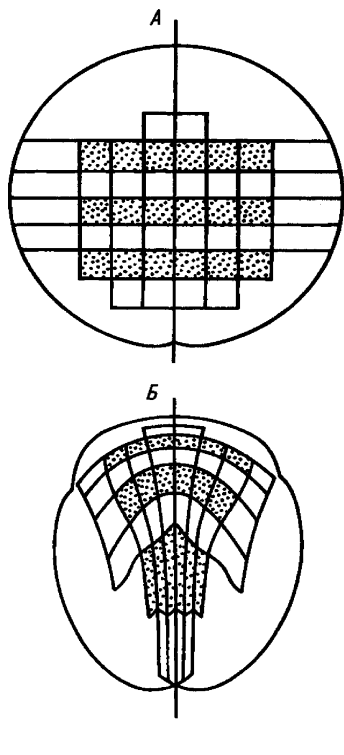
Значение отдельных элементов морфогенетических движений у разных видов амфибий заметно варьирует. В частности, у некоторых хвостатых амфибий и у лягушки *Rana ripiens* движущей силой гастрюляции служит направленная миграция клеток, тогда как у *X. laevis* образование архентерона может происходить и в отсутствие миграции клеток.

После гастрюляции основные зачатки зародыша располагаются следующим образом. Поверхность гастрюлы образована эктодермой, вентральная область которой впоследствии становится эпидермисом зародыша, а дорсальная дифференцируется как нейральная ткань. Непосредственно под эктодермой в

дорсальной области лежит дорсальная мезодерма, которая без резких границ переходит в латеральную и далее в вентральную мезодерму. Полость архентерона образована энтодермой, его крыша однослойна, тогда как дно сформировано массивным зачатком, состоящим из крупных клеток, богатых желтком.

Нейроэктодерма дорсальной области представлена столбчатыми клетками, которые образуют нервную пластинку, лежащую непосредственно над зачатком хорды.

1.2.5.3. Нейруляция и формирование осевых органов



Движения гаструляции у зародышей позвоночных без существенного перерыва переходят в движения, связанные с *нейруляцией*.

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 гаструляции. 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. 44, 45).

Рис. 44. Деформация нервной пластинки в ходе нейруляции (по: Джакопсон, Гордон, 1976): А – прямоугольная координатная сетка, наложенная на дорсальную поверхность зародыша на стадии поздней гаструлы; Б – её деформация при нейруляции; заднеуловищный отдел сильно вытягивается в продольном направлении и сокращается в поперечном, тогда как переднеголовный отдел не испытывает существенных деформаций

Собственно нейруляционные движения в презумптивной нейральной эктодерме представляют собой часть этих движений и развиваются на их основе. Сначала нейральная эктодерма уплощается и превращается в *нервную пластинку*, которая в головной части шире, чем в туловищной (рис. 45, А). Края пластинки приподнимаются и образуют окаймляющие её *нервные валики*. Затем поверхность нервной пластинки начинает довольно быстро сокращаться в поперечном направлении преимущественно за счёт погружения её наружных клеток в её же внутренние слои. Одновременно она начинает складываться по средней линии. Возникающее при этом углубление называется *нервным желобком* (рис. 45, Б). Ещё чуть позже края нервной пластинки смыкаются. Таким образом, образуется *нервная трубка*, полость внутри которой – *невроцель*. Передняя расширенная часть нервной трубки превращается в *головной мозг*, а

невроцель – в *полость мозгового пузыря*; туловищная часть трубки превращается в *спинной мозг*, а его полость – в *спинномозговой канал* (рис. 45, В).

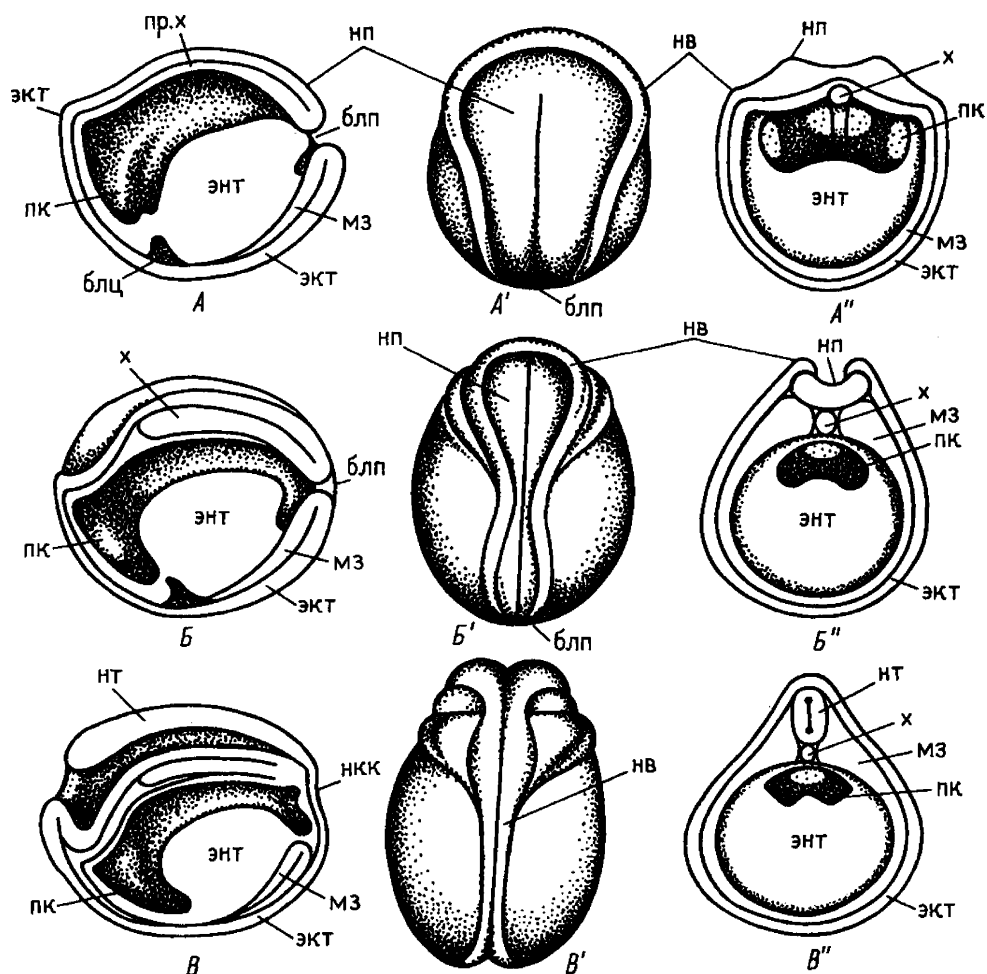


Рис. 45. Последовательные стадии нейруляции у амфибий (по: Волжский, 1975): левый столбец (А–В) – сагиттальные разрезы, средний столбец (А'–В') – вид целых зародышей с дорсальной стороны; правый столбец (А''–В'') – поперечные разрезы последовательных стадий: блп – бластопор; блц – остаток бластоцеля; мз – мезодерма; нв – нервные валики; нкк – нервно-кишечный канал; нп – нервная пластинка; нт – нервная трубка; ПК – полость кишечника; пр.х – презумптивная хорда; х – хорда; экт – эктодерма; энт – энтодерма

У бесхвостых нервная пластинка состоит из поверхностного слоя и внутреннего – сенсорного. Нервная трубка у них образуется только за счёт клеток последнего (рис. 46).

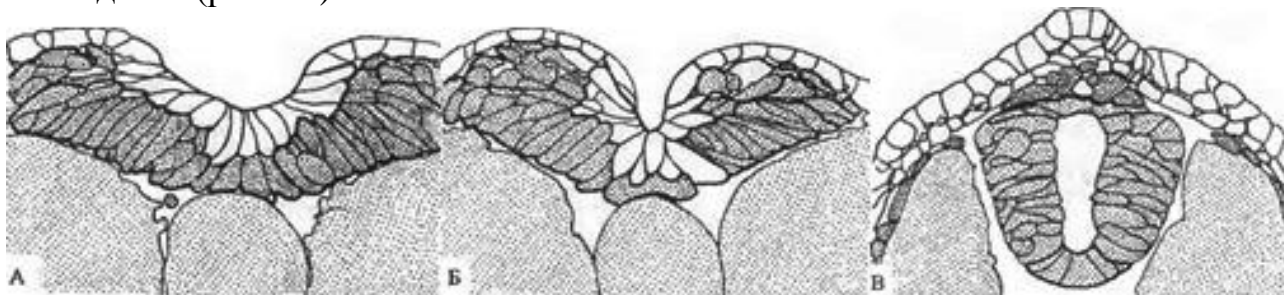


Рис. 46. Формирование нервной трубки у *X. laevis* (по: Elinson, 1997): А – нервная пластинка, состоящая из поверхностного (светлый) и сенсорного (тёмный) слоёв; Б, В – формирование нервной трубки за счёт клеток сенсорного слоя

Нейруляция осуществляется благодаря чётко координированным изменениям формы и движениям многих десятков клеток. Само формирование нервной пластинки происходит путём 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 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. 47, А). На этой стадии развития нервная пластинка совсем или почти плоская. Её последующее скручивание вызывается спрямлением скошенных клеток, которое также идёт от дорсо-медиальной линии в расходящихся направлениях.

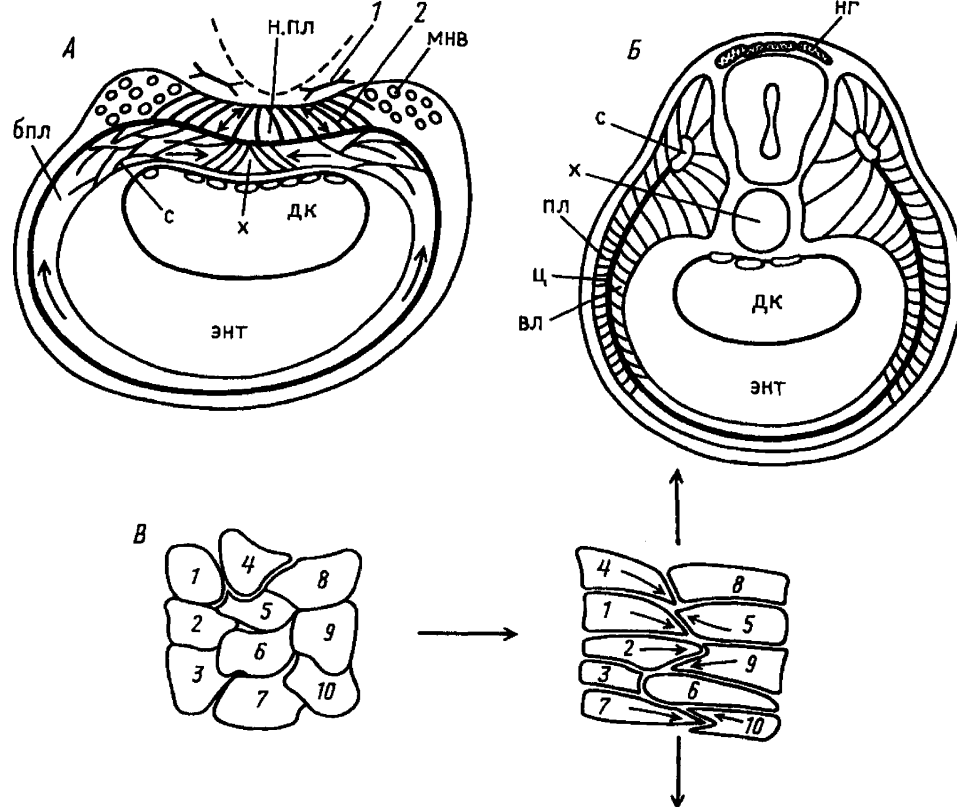


Рис. 47. Морфогенетические процессы в зародышах амфибий в процессе нейруляции (по: Келлер, 1987): А – ранняя нейрула (стрелки – вентродорсальные движения мезодермы). Б – стадия замкнутой нервной трубки (поперечные срезы). В – формирование хорды в результате интеркаляции клеток осевой мезодермы (тонкие стрелки), показана во фронтальной плоскости. 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; двусторонние стрелки – сокращение поверхности

Соответственное изменение формы нервной пластинки показано пунктирной дугой на рис. 47, А.

Описанная последовательность процессов 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 пищеварительной

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

После смыкания нервной трубки материал нервных валиков, расположенный сначала по периферии нервной пластинки, концентрируется вдоль средней линии зародыша дорсальнее нервной трубки в виде образования, напоминающего петушиный гребень, почему данную структуру и называют *нервным гребнем* (рис. 47, 48). Его клетки не входят в состав центральной нервной системы; они дают множество различных производных, образование и судьба которых будут описаны в 1.3.2.3.2.4.

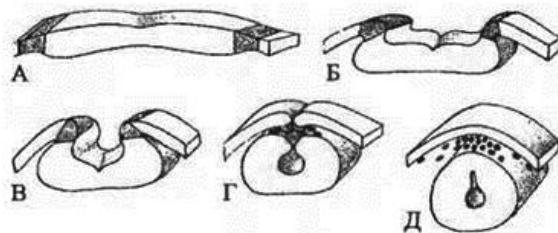


Рис. 48. Схема образования нервной трубки и клеток нервного гребня у хвостатых амфибий (по: Balinsky, 1981): темным цветом показан материал клеток нервного гребня в нервной пластинке (А) и нервных складках (Б, В); Г, Д – обособление нервной трубки и выселение клеток нервного гребня

Ещё 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*. Она располагается под туловищной частью нервной трубки; её передний конец 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 *боковую пластинку* мезодермы. 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 *целом*. У зародышей амфибий, как и у подавляющего большинства других позвоночных животных, целом возникает путём расхождения клеток – так называемым *шизоцельным* путём.

Формирование *хорды* и *сомитов* тесно связано с упоминавшейся выше конвергентной интеркаляцией клеток, т. е. с их встречными латеромедиальными (вентро-дорсальными) движениями, которые начинаются в ходе гастрюляции и продолжаются в течение нейруляции. В эти движения вовлекается материал хордомезодермы, который вначале представляет собой единый клеточный массив. Хорда образуется 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» меж друг другом. Это явление (представляющее собой продолжение интеркаляции) названо *интердигитацией*. В результате чего хорда удлиняется в передне-заднем направлении (рис. 47, 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, ещё до завершения нейруляции, начинается *метамеризация* осевой мезодермы, т.е. её разделение на парные сегменты – *сомиты*. Это один из важнейших морфогенетических процессов у позвоночных, закладывающий основы их опорно-двигательной системы. Метамеризация мезодермы идёт в направлении спереди назад. У амфибий она продолжается и после выхода 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. 49, А).

У хвостатых амфибий формирование сомитов связано с группированием мезодермальных клеток в своеобразные «розетки» (рис. 48, Б), у зародышей птиц – в сходные с розетками веерообразные структуры (рис. 48, В), постепенно достраивающиеся до полного сомита. Последующая дифференцировка сомитов описывается в 1.3.2.2.

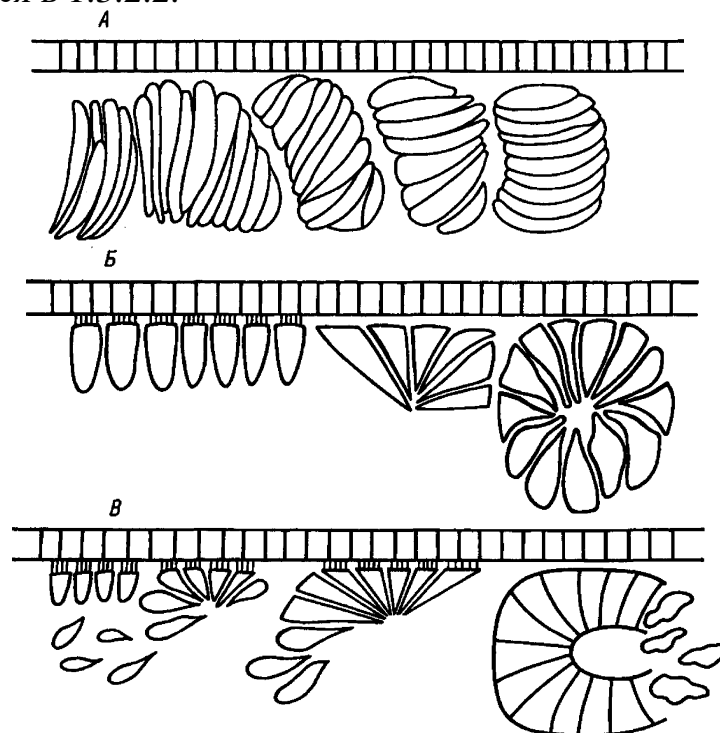


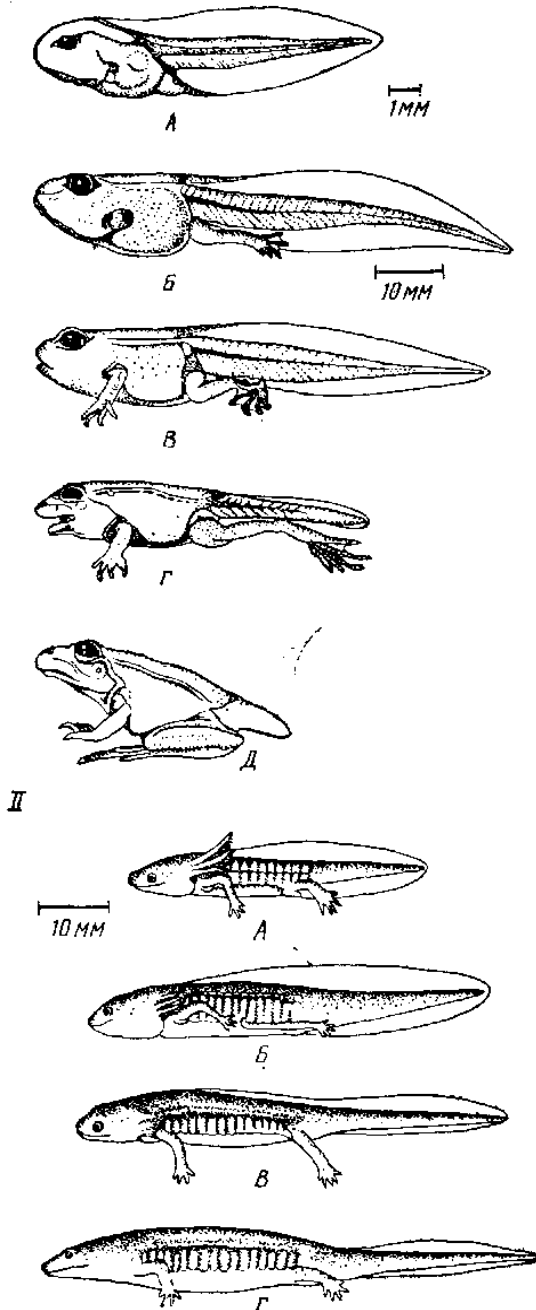
Рис. 49. Схема сегментации мезодермы у зародышей различных позвоночных (продольные срезы, передний конец тела справа; сверху – стенка нервной трубки) (по: Белоусов, 2005): А – шпорцевая лягушка; Б – тритон; В – куриный зародыш. Процесс формирования сомитов идёт в передне-заднем направлении (справа налево)

Как и у низших хордовых, у амфибий на переднем конце образуется *нейропор*, который связывает полость нервной трубки с внешней средой. *Задние концы* нервных валиков при смыкании образуют свод, прикрывающий blastopore, который таким образом превращается в *нервно-кишечный канал*.

1.2.5.4. Метаморфоз

У подавляющего большинства амфибий развитие не прямое (хотя у многих видов личиночная стадия отсутствует). В процессе эмбриогенеза образуется личинка, ведущая водный образ жизни. Позднее происходит превращение личинки в животное, которое способно жить не только в водной среде, но и на суше (или только на суше).

Метаморфоз затрагивает все системы органов. У бесхвостых амфибий резорбируется главный орган движения личинки – хвост с мощной мускулатурой. У хвостатых амфибий изменения хвоста выражены слабее (рис. 50). Происходит усиленный рост конечностей. Редуцируются жабры, жаберные щели и жаберная крышка. У взрослого животного дыхательную функцию берут на себя легкие и кожа. Из жаберных щелей сохраняется только первая пара, которая преобразуется в среднее ухо (барабанную полость). Происходит перестройка скелета, в ходе которой хрящевые элементы замещаются костными. Ускоряется рост конечностей. Увеличиваются верхняя и нижняя челюсти. Серьезные изменения происходят в пищеварительной системе: относительная длина спирально свёрнутого кишечника головастика уменьшается, при этом кишечник изменяет свою дифференцировку, обеспечивая плотоядный характер питания взрослого животного. В ходе метаморфоза личинки происходит смещение глаз: если до метаморфоза они занимают латеральное положение, то после него – переднее, что создаёт предпосылки для бинокулярного зрения.



метаморфоза, постепенное появление организации лягушки (по: Витчи, 1956); II – А – личиночная стадия в завершённой форме; Б–Г – исчезновение наружных жабр, изменение хвостового плавника

Метаморфоз представляет собой чрезвычайно интересную модель процессов развития, в которой сочетаются элементы деструктивного и конструктивного морфогенеза. Важную роль в процессах деструкции играют *апоптоз* и *фагоцитоз*.

Сложная и скоррелированная совокупность изменений, происходящих в период метаморфоза, инициируется гормонами щитовидной железы, а также зависит от гипофизарных гормонов.

У видов, яйца которых содержат большое количество желтка, описано прямое развитие без свободноживущей личинки. Оно характерно, например, для лягушек из рода *Eleutherodactylus*, насчитывающего около 500 видов, обитающих в тропических лесах Центральной Америки. При прямом развитии, тем не менее, образуются многие личиночные органы, такие как жаберные щели и наружные жабры, которые заменяются дефинитивными органами в эмбриональном периоде, т. е. до вылупления молодого животного из яйцевых оболочек.

1.2.6. Развитие Amniota

Как известно, позвоночные традиционно подразделяются на таксономические группы по двум принципам: на основании преимущественно особенностей морфологии взрослых форм и на основании преимущественно особенностей их развития; соответственно, в последнем случае выделяют группу Amniota – наземных позвоночных животных, к которым относятся рептилии, птицы и млекопитающие.

Особенностью их развития является то, что оно происходит вне водной среды, что обусловило процветание этих животных (наряду с членистоногими) в наименее пригодной для жизни среде.

На суше у животных возникают дополнительные проблемы, требующие специфических приспособлений. Основные из них:

- 1) дегридатация – обезвоживание;
- 2) необходимость дыхания свободным, не растворённым в воде кислородом;
- 3) большой сезонный и суточный перепад температур, в том числе в значительные отрицательные значения;
- 4) сила тяжести.

Особенно актуальны эти проблемы в период формирования будущего организма.

С приспособлением к наземной среде и связаны главные особенности развития этих классов позвоночных (рептилий, птиц и млекопитающих):

- 1) гипертрофия содержания желтка в яйце: яйцеклетки этих животных – самые крупные среди всех животных и самые крупные клетки вообще;

2) появление у яйцекладущих амниот (птиц, рептилий и низших млекопитающих) *третичных яичевых оболочек*, предохраняющих зародыш от высыхания (*скорлупа, пергаментная оболочка*, а также *белок*), что сделало возможным возникновение новой в ряду позвоночных репродуктивной стратегии, связанной с откладкой яиц на суше;

3) наличие специальных зародышевых оболочек – *амниона* и *серозы*, которые предохраняют зародыш от неблагоприятных для него прямых контактов с белковой оболочкой, а под амнионом располагается амниотическая полость, заполненная оптимальной по своему водно-солевому составу жидкостью, в которой и происходит развитие зародыша;

4) сам зародыш развивается на поверхности либо желтка (яйцекладущие формы), либо так называемого желточного пузыря (млекопитающие);

5) наконец, поскольку наличие яичевых оболочек затрудняет доступ кислорода к зародышу и выведение продуктов обмена, у всех амниот по мере развития зародыша разрастается выпячивание эмбриональной задней кишки – *аллантоис*, увеличивающий поверхность газообмена и накапливающий продукты выделения.

Таким образом, автономия развития Amniota, его эмбрионализация (отсутствие личинки) достигается за счёт:

1) особой конструкции яйца;

2) внезародышевых провизорных органов – амниона, серозы, аллантоиса, а также желточного мешка, аналогичного таковому Anamnia (рис. 51);

3) заботе о потомстве.

Эволюция плацентарных млекопитающих пошла в направлении развития живорождения (см. часть 1 учебного пособия), которое стало возможным благодаря замене систем изоляции зародыша от среды органами, которые, наоборот, обеспечивают тесное его взаимодействие со средой в половых путях материнского организма.

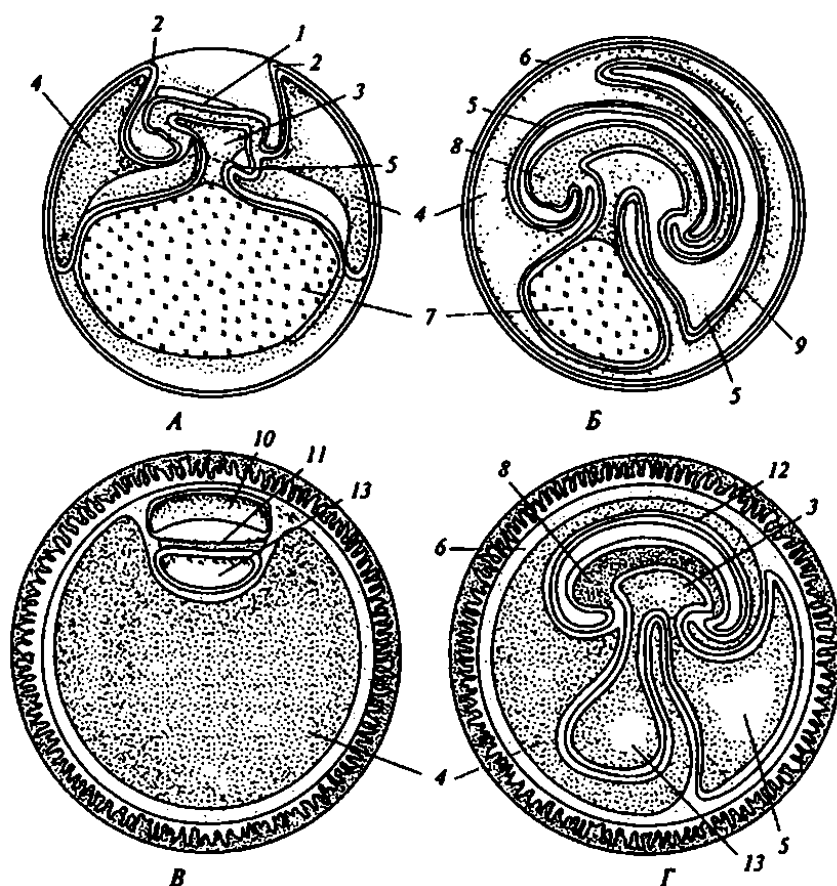


Рис. 51. Образование зародышевых оболочек у рептилий (А), птиц (Б) и млекопитающих (В, Г) (передний конец зародыша слева) (по: Голиченков и др., 2004): А – ранняя стадия. Зародыш несколько приподнят над желтком, но область перехода собственно полости кишки в полость желточного мешка довольно обширна; желточный мешок не вполне сформирован, так же как складки амниона и хорион; аллантоис едва намечен. Б – более поздняя стадия: зародышевые оболочки сформированы, и желток уже частично израсходован. В – соответствующие стадии развития млекопитающих. Внутренняя клеточная масса расщепилась на ventральной стороне, образовав полость кишки и на дорзальной стороне, образовав амниотическую полость. Между этими двумя полостями расположен зародышевый диск, в котором формируется первичная полоска; появилась мезодерма, ворсинки хориона вступают в связь с прилежащей стенкой матки; Г – более поздняя стадия развития млекопитающего, соответствующая позиции Б; 1 – зародыш; 2 – амниотическая складка; 3 – кишка; 4 – экзоцелом; 5 – аллантоис; 6 – хорион; 7 – желток; 8 – голова зародыша; 9 – стенка аллантоиса; 10 – амниотическая полость; 11 – зародышевый диск; 12 – стенка амниона; 13 – желточный мешок

1.2.6.1. Развитие птиц

В зоологии принято рассматривать рептилий прежде птиц. Исследований по развитию рептилий сравнительно немного, но, тем не менее, они свидетельствуют о принципиальном сходстве эмбриогенеза рептилий и птиц. Развитие же птиц исследовано весьма детально (хотя и в этом случае круг объектов очень ограничен: подавляющее большинство работ выполнено на классическом эмбриологическом объекте – курином зародыше). Поэтому в данном учебном пособии птицы будут рассмотрены ранее рептилий (тем более что в настоящее время эти две группы животных часто объединяют, в том числе на основании эмбриологических данных, в одну группу – Sauropsida).

1.2.6.1.1. Строение яйца

Яйцеклетка непосредственно после овуляции представляет собой крупный желточный шар, на поверхности которого расположена в виде небольшого диска цитоплазма с ядром (у курицы его диаметр составляет 3-4 мм). В верхних отделах яйцевода ооцит окружается несколькими слоями *белковых* оболочек, которые служат ресурсом влаги, а на заключительном этапе развития используются как пищевой ресурс. В более дистальных отделах яйцевода формируются плёнчатые *подскорлуповые* оболочки.

Желточная оболочка яйцеклетки имеет сложный состав. В её основе – *первичная* желточная оболочка, вырабатываемая самой яйцеклеткой, и *вторичная* оболочка (*zona radiata*), которая образуется при участии фолликулярных клеток. Позднее, при попадании яйца в выводящие половые пути, возникает третий компонент желточной оболочки, представленный белковыми нитями, которые прочно связываются с основой. Свободные концы этих нитей отходят в экваториальной области яйцеклетки в виде двух диаметрально расположенных массивных белковых тяжей. По мере прохождения яйца по яйцеводу белковые тяжи спирально закручиваются и образуют *халазы* – эластичные опорные элементы, которые удерживают яйцеклетку в центре яйца.

После овуляции и попадания в воронку яйцевода яйцеклетка, ещё не имеющая третичных оболочек, оплодотворяется проникающими в эту область спермиями. Через поры желточной оболочки в яйцо попадает несколько сперматозоидов, из которых только один превращается в мужской *пронуклеус*. Оплодотворение снимает *блок мейоза* и инициирует завершение *мейотического* деления. Спустя примерно пять часов после оплодотворения, когда яйцо попадает в дистальную часть яйцевода, где расположена известковая железа, начинается *дробление*.

Ранние стадии развития (вплоть до деления эпи- и гипобласта – см. ниже) проходят в яйцеводах. 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* (см. ниже), отчего последний в движущемся по яйцеводам яйце сохраняет косое положение, хотя в покое он, как нетрудно убедиться, располагается горизонтально. Процесс формирования оболочек завершается в конечном отделе яйцевода, где образуется внешняя известковая скорлуповая оболочка. Скорлупа, будучи механической защитой зародыша, вместе с тем служит для него источником кальция.

Снесённое яйцо курицы (рис. 52) окружено *известковой скорлупой*, под которой располагается плёнчатая *подскорлуповая оболочка*, которая у тупого конца яйца расслаивается, образуя воздушную камеру.

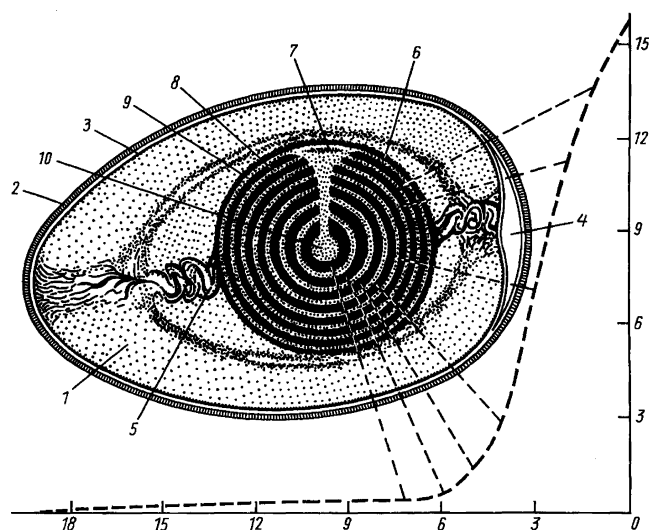


Рис. 52. Строение куриного яйца (по: Карлсон, 1988): 1 – белок; 2 – скорлупа; 3 – подскорлуповая оболочка; 4 – воздушная камера; 5 – халаза; 6 – желточная оболочка; 7 – бластодерма (зародыш); 8, 9 – слои желтого и белого желтка соответственно; 10 – латесца (подвеска). Сбоку представлена кривая роста количества яичного желтка. Горизонтальная ось – дни перед откладкой яйца, вертикальная ось – количество желтка

1.2.6.1.2. Дробление

У Sauropsida дробление *меробластическое*. Оно затрагивает лишь цитоплазматический диск, т.е. носит *дискоидальный* характер (рис. 53).

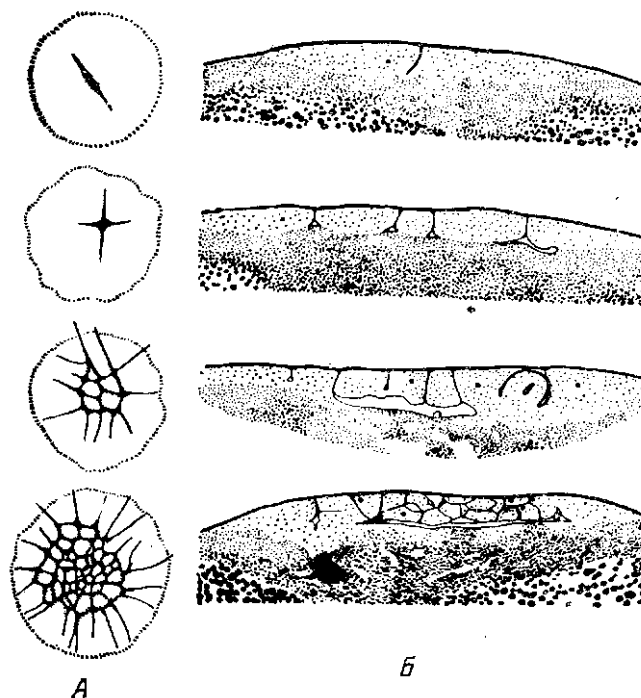


Рис. 53. Дискоидальное дробление куриного яйца (по: Паттерсон, 1910): А – вид с анимального полюса области дробления; Б – разрезы дробящегося бластодиска

Первые две борозды проходят перпендикулярно друг другу. На этой стадии бластомеры разделены только в центральной области диска, тогда как на периферии они сохраняют между собой связь. Следующие борозды проходят параллельно первой, приводя к образованию восьми бластомеров. Начиная с четвертого деления дробления, когда возникает кольцевая борозда, появляются обособленные центральные бластомеры и соединенные между собой маргинальные периферические. Возникающие в это время горизонтальные борозды, которые проходят в плоскости, параллельной поверхности яйца, отделяют центральные бластомеры от желтка. В результате этого в центральной области бластодермы формируется *подзародышевая* полость (рис. 54). К моменту снесения яйцо проходит около 14 делений, так что бластодерма только что отложенного яйца насчитывает уже около 60 тыс. клеток.

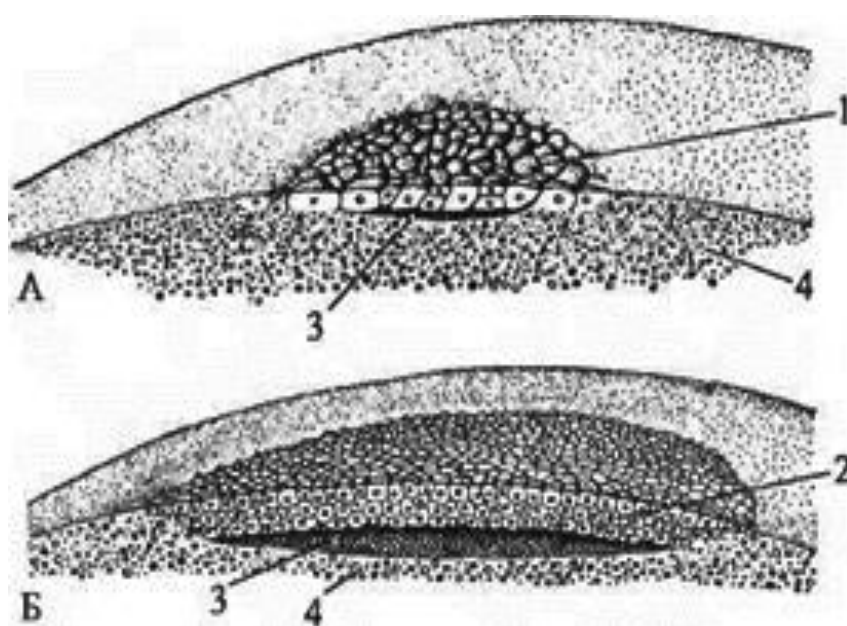


Рис. 54. Формирование зародышевого диска курицы (по: Шмидт, 1951): А – поздняя стадия дробления; Б – перед началом гастрюляции. 1 – бластомеры; 2 – эпибласт; 3 – подзародышевая полость; 4 – желток

Детерминация передне-задней оси (рис. 55). Как уже отмечалось, благодаря перистальтическим сокращениям мускулатуры яйцо вращается вокруг своей длинной оси. При этом бластодерма также несколько смещается в направлении вращения так, что зародышевый диск располагается под некоторым углом к горизонтальной плоскости; при этом скорлупа и белковая оболочка вращаются вокруг желтка, положение которого относительно центра тяжести стационарно.

Оказалось, что это имеет большое значение для детерминации будущего заднего конца зародыша и оси его билатеральной симметрии: тот полюс бластодиска, который занимает верхнее положение относительно вектора силы тяжести, и становится будущим задним концом зародыша.

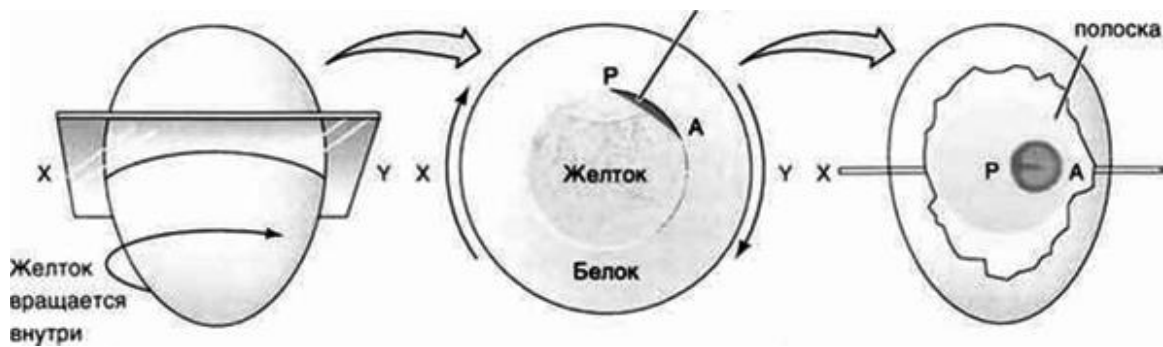


Рис. 55. Гравитация как фактор спецификации передне-задней оси у куриного зародыша (по: Wolpert et al., 2005): вращение в скорлуповой железе (А) вызывает отжимание светлыми компонентами желтка часть бластодермы на одну сторону (Б), которая становится задней частью зародыша (В)

Это было показано следующими красивыми опытами. Из ещё не отложенного куриного яйца извлекался желток с бластодермой и подвешивался к стеклянной палочке за одну из халаз. При этом вектор силы тяжести оказался направленным перпендикулярно нормальной ориентации передне-задней оси зародыша. То есть в этих опытах передне-задняя ось ориентировалась *вдоль* силы тяжести параллельно длинной оси яйца, а не перпендикулярно, как в норме.

Дробление завершается образованием *бластодиска*, который состоит из нескольких слоёв клеток (рис. 54).

Бластодиск отделён от желтка полостью, которая заполнена жидкостью, секретируемой клетками бластодермы. Центральная область бластодиска истончается в результате выселения клеток в полость, где они, по-видимому, погибают. Периферические клетки диска, лежащие на желтке, в этом процессе не участвуют. Таким образом, в центральной части бластодиска образуется светлая зона, или *area pellucida*, представленная одним слоем клеток. На периферии бластодиска расположена кольцеобразная непрозрачная темная область (*area opaca*), состоящая из нескольких слоёв клеток, которые лежат непосредственно на желтке (рис. 56).

Особенностью эмбрионального развития птиц является формирование ещё до начала гаструляции провизорного внутреннего слоя зародыша – *гипобласта*; соответственно отделившийся при этом верхний слой клеток называется *эпибластом*.

Образование *гипобласта* происходит в два этапа. Сначала из бластодермы выселяются клетки, которые дают разрозненные группы в подзародышевой полости – так называемый *первичный гипобласт*. Следующий этап связан с активностью задней области зародыша, которая характеризуется высоким уровнем метаболизма и интенсивной клеточной пролиферацией. В задней области *area pellucida* расположен серповидный клеточный гребень, так называемый *серп Раубера–Коллара* (рис. 59, А).

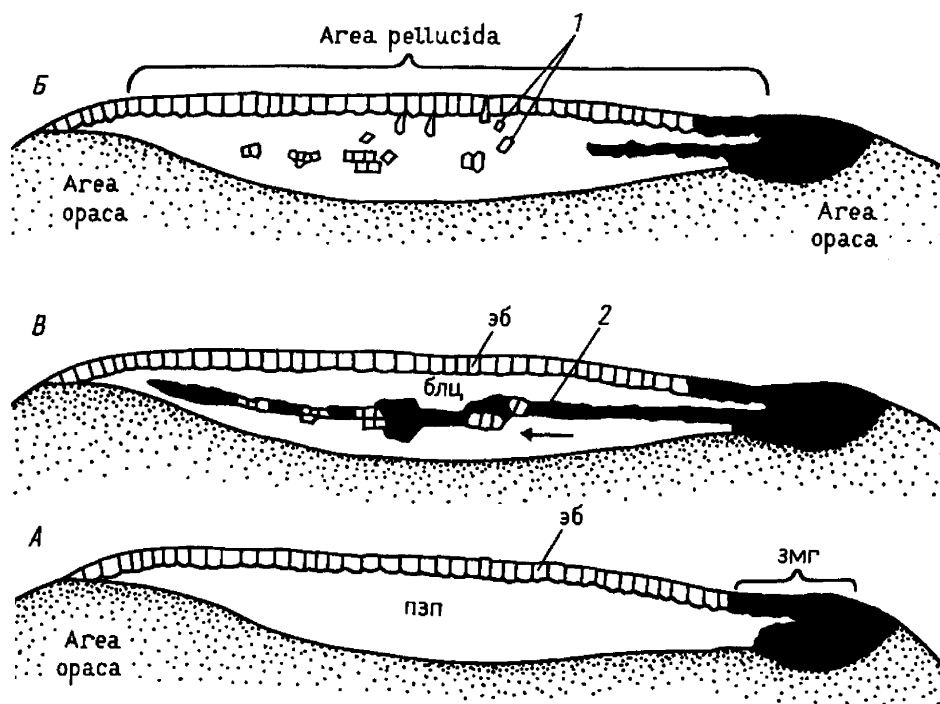


Рис. 56. Последовательные стадии образования гипобласта у куриного зародыша (по: Гилберт, 1997): блц – бластоцель; ЗМГ – задняя маргинальная зона; пзп – подзародышевая полость; эб – эпибласт; 1 – клетки гипобласта, отделившиеся от эпибласта; 2 – клетки гипобласта, мигрирующие из глубоких районов задней маргинальной зоны, она же – серп Коллара (выделены чёрным цветом); стрелка на В показывает направление движения гипобласта

Из области колларова серпа происходит выселение клеток, которые активно (амёбоидно) перемещаются; образовавшийся клеточный фронт распространяется под эпибластом в переднем направлении, соединяясь по мере продвижения с выселившимися ранее клетками первичного гипобласта (рис. 56, Б). В результате описанной ингрессии клеток и их направленному движению в центральной области бластодиска формируется внутренний, лежащий под эпибластом слой – *вторичный гипобласт* (рис. 56, В), который часто называют просто *гипобластом*; клетки последнего связаны между собой плотными контактами, но лежат изолированно от клеток area opaca.

Возникший таким способом гипобласт играет исключительно важную роль в формировании оси зародышевой полоски – роль своего рода индуктора (см. 2.1.12), под действием которого в бластодиске позднее возникает продольно ориентированный зародыш – первичная полоска (рис. 58). Таким образом, появление гипобласта определяет положение *трёх* осей будущего тела животного: *передне-задней, дорсо-вентральной, медиальной*.

Как из первичного, так и из вторичного гипобласта образуется лишь *внезародышевая энтодерма*, не входящая в состав эмбрионального кишечника, а принимающая участие в формировании *желточного мешка*.

1.2.6.1.3. Гастрюляция

Карта презумптивных зачатков зародыша курицы перед началом гастрюляции выглядит следующим образом (рис. 57):

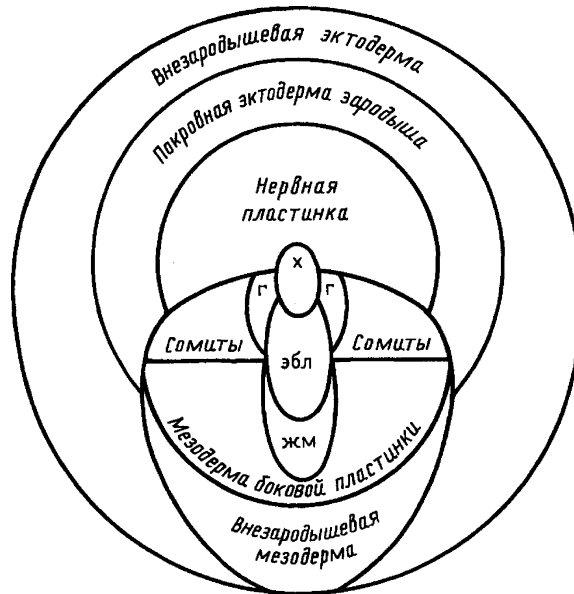


Рис. 57. Карта презумптивных зачатков зародыша курицы перед началом гастрюляции (по: Розенквист, 1972): г – зачаток головной мезодермы; жм – зачаток энтодермы желточного мешка; х – зачаток хорды; эбл – энтобласт (зачаток головной кишки); остальные зачатки обозначены на рисунке

Начало гастрюляции обусловлено возникновением двигательной активности клеток *эпибласта*, в результате чего образуется скопление клеток – *первичная полоска* (рис. 58).

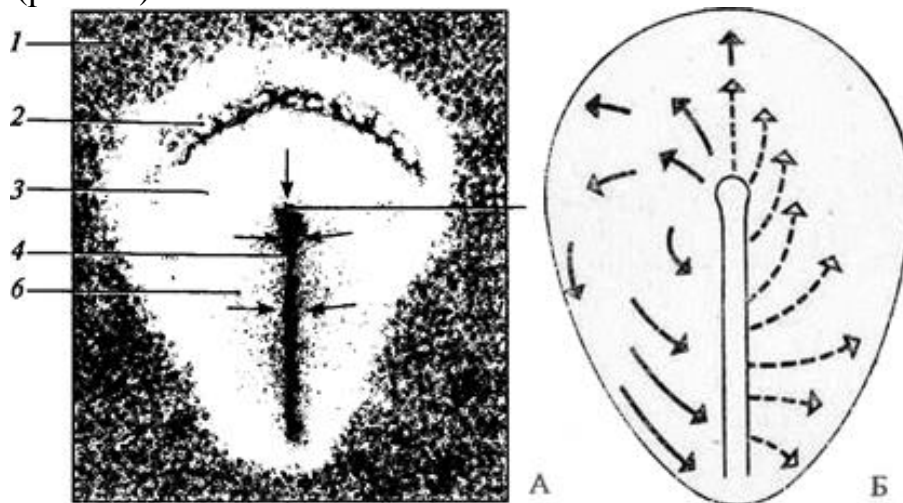


Рис. 58. А – зародыш курицы во время гастрюляции (вид на зародышевый диск сверху) (по: Голиченков и др., 2004): А – 15 ч инкубации (стадия первичной полоски); 1 – тёмная зона (area opaca); 2 – проамнион; 3 – светлая зона (zona pellucida); 4 – первичная полоска; 6 – клетки, движущиеся к первичной полоске (более тёмная область зародышевого диска), направление движения показано стрелками; 7 – гензеновский узелок.

Б – схема морфогенетических движений, связанных с образованием мезодермы в области первичной бороздки куриного зародыша (по: Газарян, Белоусов, 1983)

Она формируется путём конвергенции (схождения) клеток от периферии эпибласта к его заднему концу; эти движения представляют собой серию ритмических сокращений клеток эпибласта с периодом около 2 мин; при этом движение клеток в левой и правой половинах зародыша симметрично. В левой половине зародыша клетки эпибласта осуществляют также круговое движение *против* часовой стрелки, направленное в сторону каудальной области; в правой половине аналогичное движение происходит *по* часовой стрелке (рис. 58).

Уже через несколько часов после своего возникновения первичная полоска приобретает углубление по средней линии и начинает называться *первичной бороздкой* (рис. 59, А, Б, В, 3). На её переднем конце возникает *первичная ямка*, называемая также *гензеновским узелком* (рис. 59, А, Б).

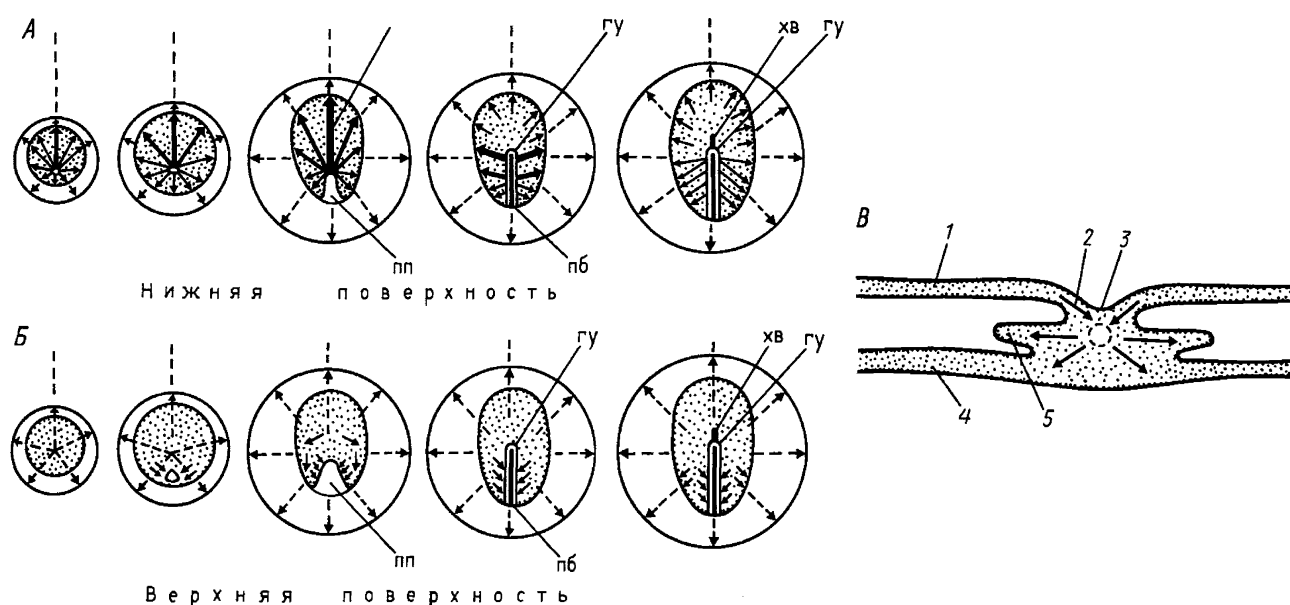


Рис. 59. Движение клеток в гипобласте и эпибласте зародышей птиц на ранних стадиях развития (по: Шпратт, Хаас, 1960): А – гипобласт, вид сверху; Б – эпибласт, вид сверху; точками выделен зародышевый щиток. В – поперечный разрез первичной бороздки; гу – гензеновский узелок; пб – первичная бороздка; пп – первичная полоска; хв – хордальный вырост; 1 – эктодерма; 2 – мигрирующие клетки презумптивной мезодермы; 3 – первичная бороздка; 4 – энтодерма; 5 – мезодерма

Из передней части первичной бороздки – в области гензеновского узелка – начинают иммигрировать под эпибласт клетки *дефинитивной (кишечной) энтодермы*, называемой также *энтобластом*; его формирование знаменует собой начало *второй фазы* гаструляции.

Клетки энтобласта оттесняют гипобласт на периферию зародышевого щитка, преимущественно к его переднему краю (область так называемого *головного серпа*, где, как говорилось, концентрируются *гоноциты* – см. первую часть учебного пособия).

Вслед за энтобластом через гензеновский узелок и стенки первичной бороздки начинают иммигрировать клетки будущей мезодермы – *мезобласта*; в процессе иммиграции они утрачивают присущий эпибласту эпителиальный характер и выглядят как отдельные, не скреплённые друг с другом клетки.

Центральная часть мезобласта, иммигрировавшая через гензеновский узелок в переднем направлении, даёт 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), даёт начало *внезародышевой мезодерме*.

Материал мезобласта, иммигрировавший позже и расположенный поэтому ближе к оси зародыша, даёт мезодерму *боковой пластинки*, а материал, иммигрировавший позже всего и расположенный ближе всего к оси, – мезодерму *сомитов* (рис. 57). По мере ухода клеток из первичной бороздки она всё более укорачивается и гензеновский узелок смещается ещё дальше назад. В конце концов он оказывается на заднем конце зародыша (рис. 60, А) и впоследствии превращается в анальное отверстие.

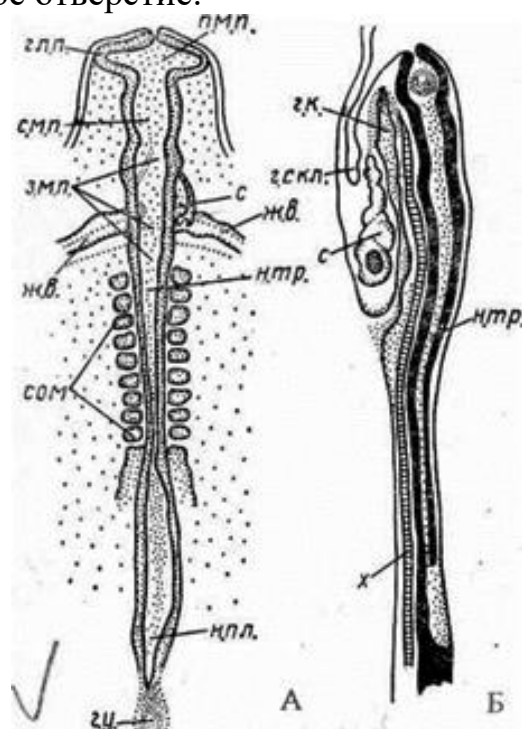


Рис. 60. Зародыш курицы после 30 ч инкубации (по: Балинский, 1975): А – вид сверху; Б – вид с левого бока. гк – головная кишка; гс – головная складка; гп – глазной пузырь; гу – гензеновский узелок; жв – желточные вены; нп – нервная пластинка; нт – нервная трубка; с – сердце; сом – сомиты; х – хорда; ргос – передний мозговой пузырь; rhomb – задний мозговой пузырь; mes – средний мозговой пузырь

В целом вторая фаза гаструляции птиц и других амниот явным образом гомологична гаструляции амфибий: первичную бороздку можно считать гомологичной бластопору, её края – боковым губам бластопора, гензеновский узелок (первичную ямку) – дорсальной губе бластопора; материал энтобласта гомологичен прехордальной пластинке амфибий. Гомология гензеновского узелка с дорсальной губой бластопора амфибий подтверждается и экспериментально: гензеновский узелок обладает действием первичного организатора (см. 2.1.12.2): при пересадке в другие области бластодиска он вызывает там образование осевых структур дополнительного зародыша.

1.2.6.1.4. Нейруляция

Формирование нервной трубки, хорды, сомитов и боковой пластинки мезодермы (спланхнотомы) происходит аналогично таковому других хордовых животных (рис. 61, 62), за исключением кишки, формирование которой у птиц описано особо.

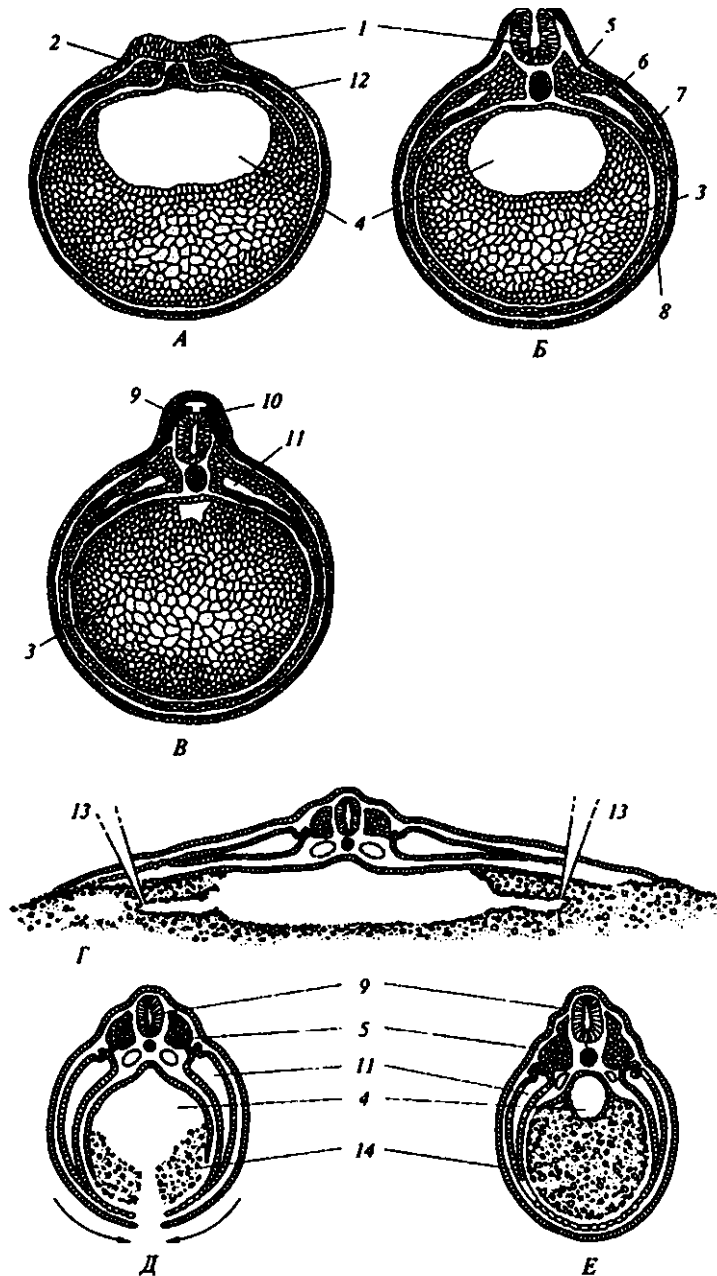


Рис. 61. Сравнение зародышей амфибий и птиц на стадии нейрулы (поперечные срезы) (А–В по: Rugh, 1951; Г–Е – по: Potter, 1951): А–В – нейруляция амфибий; Г – нейрула птиц; Д – куриный зародыш (удалена часть желтка); Е – зародыш лягушки; лишённый большей части желтка куриный зародыш (Д) похож на зародыш амфибий (Е). 1 – нервная пластинка; 2 – хорда; 3 – энтодерма; 4 – кишка; 5 – сомит; 6 – париетальный листок мезодермы; 7 – висцеральный листок мезодермы; 8 – мезодерма боковой пластинки; 9 – нервная трубка; 10 – нервный гребень; 11 – целом; 12 – эктодерма; 13 – место разреза для снятия зародыша с желтка; 14 – желток

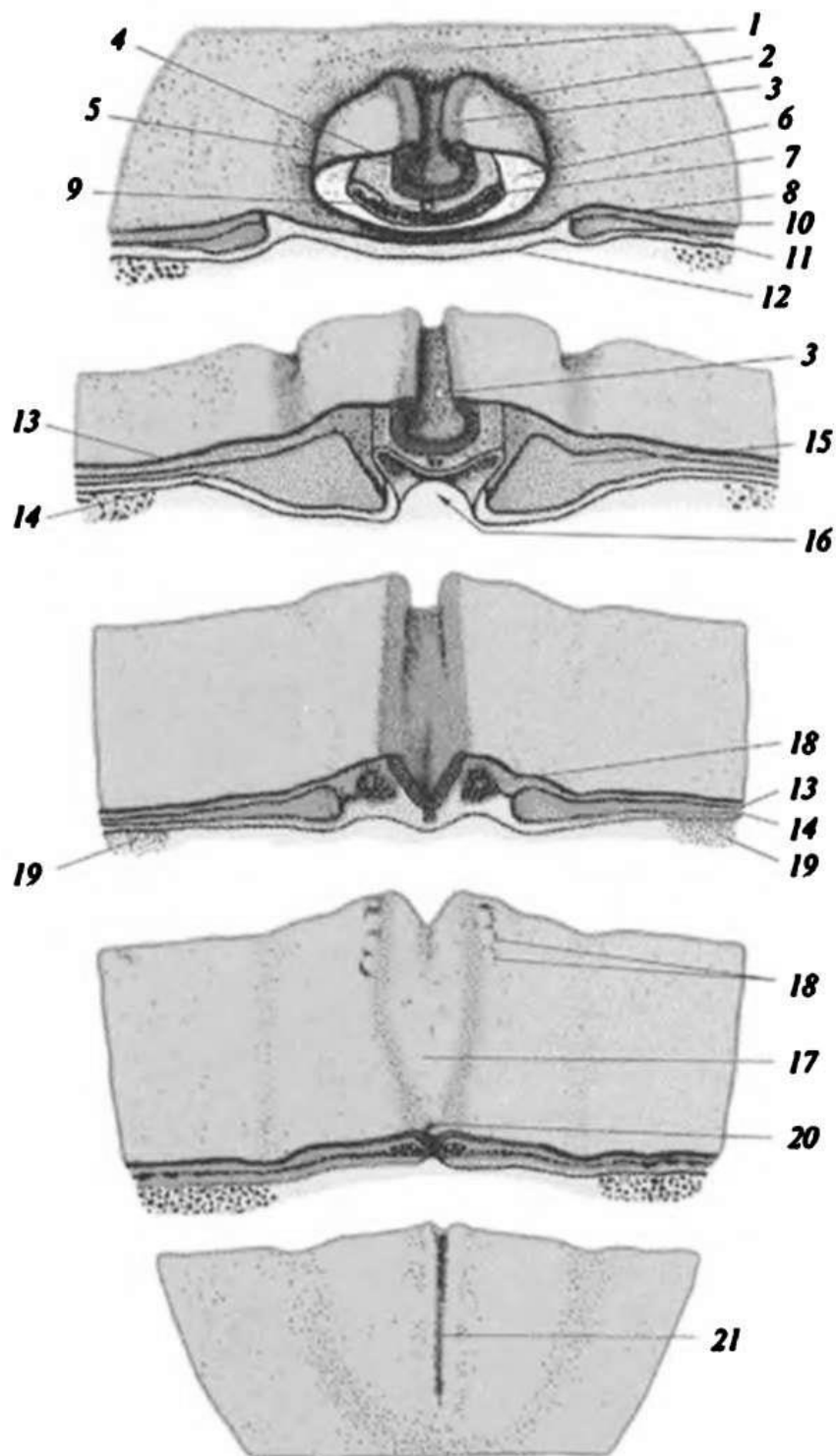


Рис. 62. Нейруляция куриного зародыша (по: Гилберт, 2010): в головном отделе заканчивается нейруляция, в хвостовом отделе продолжается гастрюляция – вытеснение клеток из гензенговского узелка и первичной бороздки. 1 – место образования амниотической складки; 2 – голова; 3 – нервный валик; 4 – нервная трубка; 5 – нейроцель; 6 – мезенхима; 7 – кишка; 8 – подголовное пространство; 9 – хорда; 10 – внезародышевая эктодерма; 11 – внезародышевая мезодерма; 12 – внезародышевая энтодерма; 13 – париетальный листок мезодермы; 14 – висцеральный листок мезодермы; 15 – целом; 16 – передние кишечные ворота; 17 – нервная пластинка; 18 – сомит, 19 – желток; 20 – гензенговский узелок; 21 – первичная бороздка

*Образование туловищных складок, развитие кишечника и сердца птиц
(рис. 62).*

Особенностью эмбриогенеза Amniota является образование *туловищных складок*, в состав которых входят производные всех трёх зародышевых листков, и которые отделяют зародыш от внезародышевых структур. Появление в онтогенезе туловищных складок – *головной, двух боковых (латеральных) и хвостовой (каудальной)* – служит формированию трёхмерной организации зародыша, до этого распластанного на поверхности желтка в виде диска.

В конце первых суток инкубации куриного зародыша его передний конец начинает приподниматься над поверхностью бластодиска и отделяться от него узкой впадиной – *головной складкой* (рис. 60, Б). Её края постепенно распространяются всё 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. 64, 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 ещё распластанный по желтку энтобласт; это выпячивание называется *головной кишкой* (рис. 60, Б), а вход в него сзади – *воротами головной кишки*.

1.2.6.1.5. Зародышевые оболочки

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 остаётся связанным с белковой оболочкой узкой перемычкой) (рис. 63). В пространство между гипобластом и эпибластом желточного мешка внедряются клетки *внезародышевой мезодермы*, образуя *кровяные островки*; 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; сообщение желточного мешка с телом зародыша осуществляется посредством желточных вен. Таким образом, желточный мешок – важнейший провизорный орган, выполняющий функции *питания, дыхания, выделения*, а также *первичного кроветворного органа*.

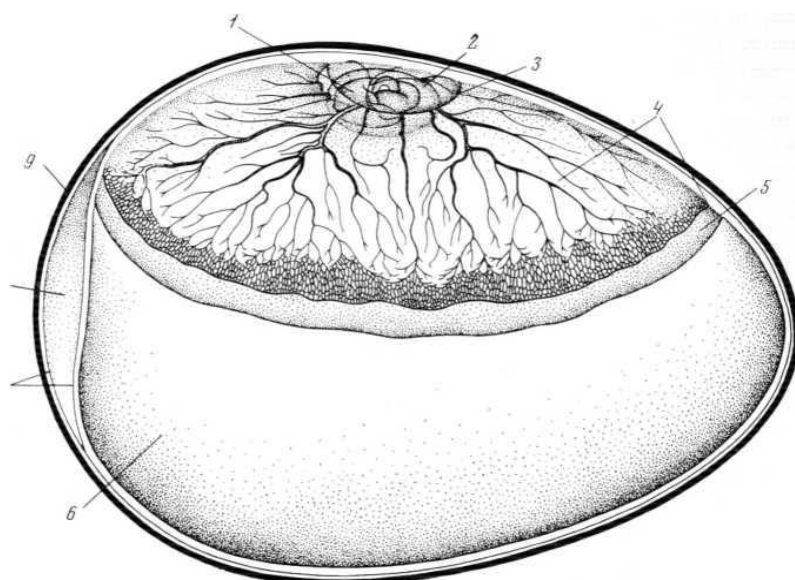


Рис. 63. Общий вид зародыша курицы в возрасте 5 сут. (по: Рагозина, 1975): 1 – зародыш; 2 – полость амниона; 3 – граница распространения аллантоиса; 4 – сосудистое поле желточного мешка; 5 – эктодерма желточного мешка; 6 – белковая оболочка; 7 – воздушная камера; 8 – две подскорлуповые оболочки; 9 – скорлуповая оболочка

Ворота головной кишки по мере развития зародыша смещаются всё далее назад, отделяя от желтка новые участки энтобласта. Через 2 сут. инкубации аналогичным образом на противоположном конце зародыша формируется *задняя* кишка (рис. 64). К четвёртым суткам развития ворота передней и задней кишки почти смыкаются, оставляя узкий просвет между *кишечником* зародыша и *желточным мешком* (рис. 64) – *желточный стебелёк*.

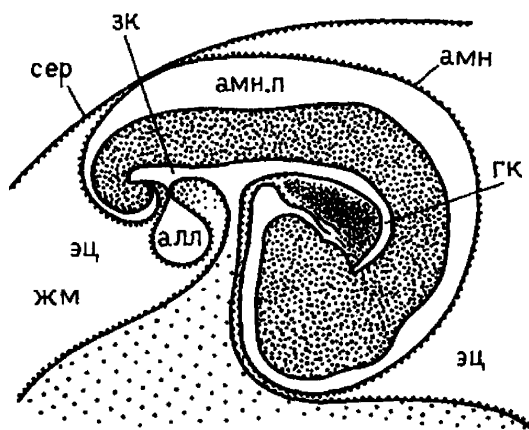


Рис. 64. Схема строения зародыша курицы 4-суточной инкубации (по: Балинский, 1975): алл – аллантоис; амн – амниотическая оболочка; амн.п – амниотическая полость; гк – головная кишка; зк – задняя кишка; жм – желточный мешок; сер – серозная оболочка; эц – экзоцелом

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

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 спланхнотома* (см. рис. 65, А, Б). Эти складки удлиняются и смыкаются над телом зародыша по его средней линии, после чего шов между ними исчезает и

обе складки объединяются (рис. 65, В). Таким образом, возникают две расположенные друг над другом оболочки, каждая из которых состоит из слоя *эктодермы* и примыкающего к нему слоя *париетальной мезодермы*.

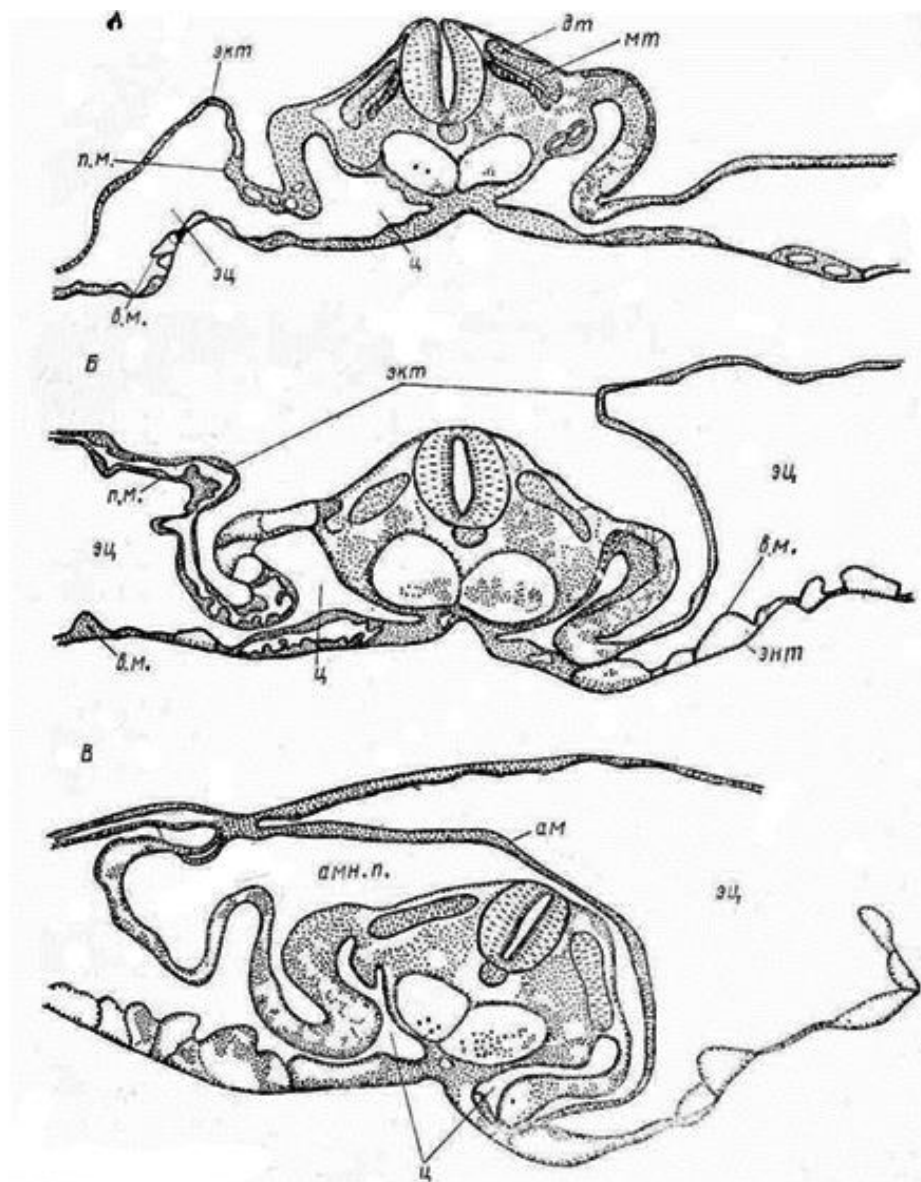


Рис. 65. Последовательные стадии (А–В) замыкания зародышевых оболочек цыплёнка на поперечных срезах (по: Балинский, 1975): амн – амниотическая оболочка; амн.п – амниотическая полость; в. м – внезародышевая мезодерма; дт – дерматом; мт – миотом; пмз – париетальная мезодерма; сер – серозная оболочка; ст – склеротом; тс – туловищная складка; ц – целом зародыша; экт – эктодерма; энт – энтодерма; экц – экзоцелом

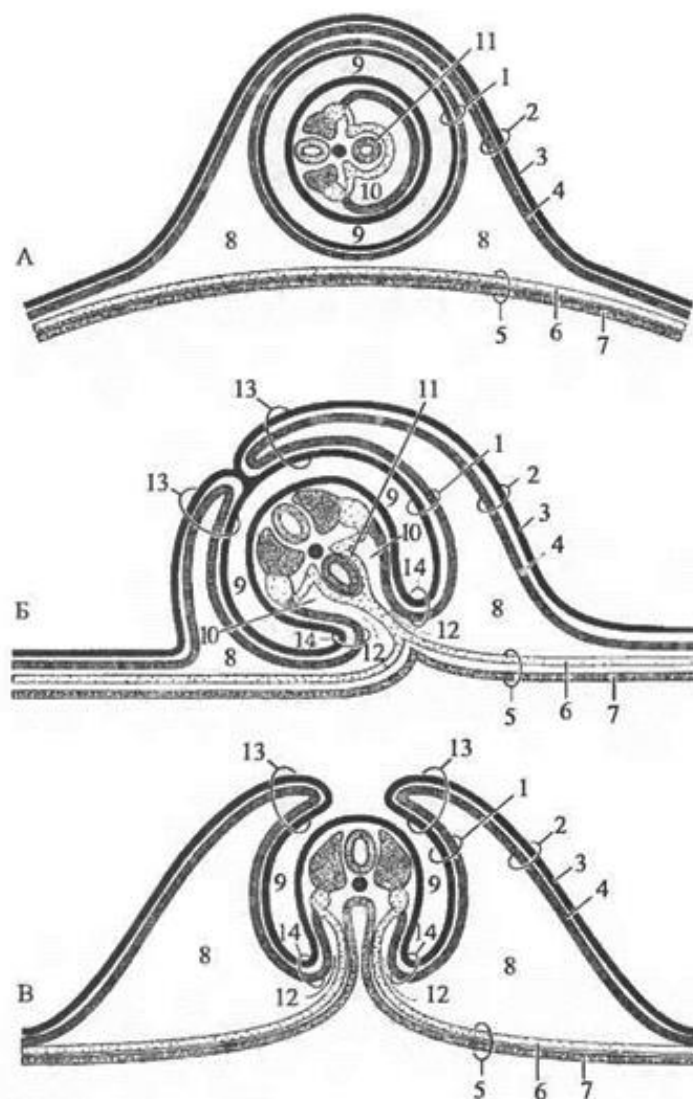


Рис. 66. Схема образования амниона, хориона и желточного мешка у куриного эмбриона (по: Schoenwolf, 1995): А–В – поперечные срезы через зародыш на стадии двух суток инкубации, сделанные в ростро-каудальном направлении; в задней области тела (В) видны амниотические складки, которые в средней области тела контактируют между собой (Б), а в передней – слились. Одновременно с образованием провизорных органов происходит поворот зародыша на левую сторону. 1 – амнион; 2 – хорион; 3 – эктодерма; 4 – париетальный листок спланхнотомы; 5 – желточный мешок; 6 – висцеральный листок спланхнотомы; 7 – энтодерма; 8 – экзоцелом; 9 – амниотическая полость; 10 – целом; 11 – энтодерма кишки; 12 – место соединения внешнего и внутреннего целома; 13 – боковая амниотическая складка; 14 – латеральная стенка тела

Внутренняя, ближайшая к телу зародыша оболочка называется *амниотической* (см. рис. 65), а наружная – *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, 64), так как эта полость 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. 65) обособляются от *экзоцелома*. Схема изложенных событий представлена на рис. 66.

К концу третьих суток инкубации у зародыша появляется зачаток *аллантаиса* (рис. 64, 67). Он образован *энтодермой*, а также прилежащим к ней висцеральным листком *мезодермы* и представляет собой вырост заднего (клоакального) отдела *задней кишки зародыша*.

У аллантаиса две основные функции:

- 1) он работает как *резервуар метаболитов* зародыша – вплоть до вылупления в нём накапливаются продукты распада;
- 2) он служит провизорным органом *дыхания*.

Последняя функция обеспечена тем, что в мезодермальной оболочке аллантаиса развивается мощная сеть кровеносных сосудов. По мере развития зародыша аллантаис сильно разрастается и, в конце концов, занимает всю полость внезародышевого целома, тесно срастаясь с серозной оболочкой; эта «объединённая», обильно снабжённая кровеносными сосудами оболочка называется у птиц и млекопитающих *хориоаллантаисом*.

Кроме прочего, хориоаллантаис обеспечивает извлечение из известковой оболочки яйца кальция, который используется зародышем, в частности при формировании скелета.

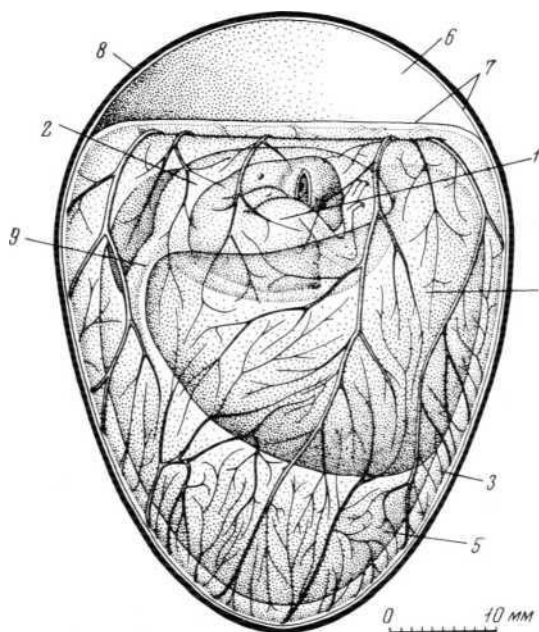


Рис. 67. Общий вид зародыша курицы в возрасте 12 сут. (по: Рагозина, 1975): 1 – зародыш; 2 – полость амниона; 3 – аллантаис; 4 – желточный мешок под аллантаисом; 5 – остаток белковой оболочки под аллантаисом; 6 – воздушная камера; 7 – подскорлуповые оболочки; 8 – скорлуповая оболочка; 9 – серозо-амниотический канал

К концу развития большая часть хориоаллантаиса отбрасывается и лишь незначительная часть втягивается внутрь зародыша, образуя мочевой пузырь. Птенец занимает почти весь объём яйца (рис. 68). Перед вылуплением он дышит воздухом воздушной камеры, а остатки белковой оболочки глотает. Таким образом, уже перед вылуплением у него начинают функционировать дефинитивные органы – выделения, дыхания, пищеварения.

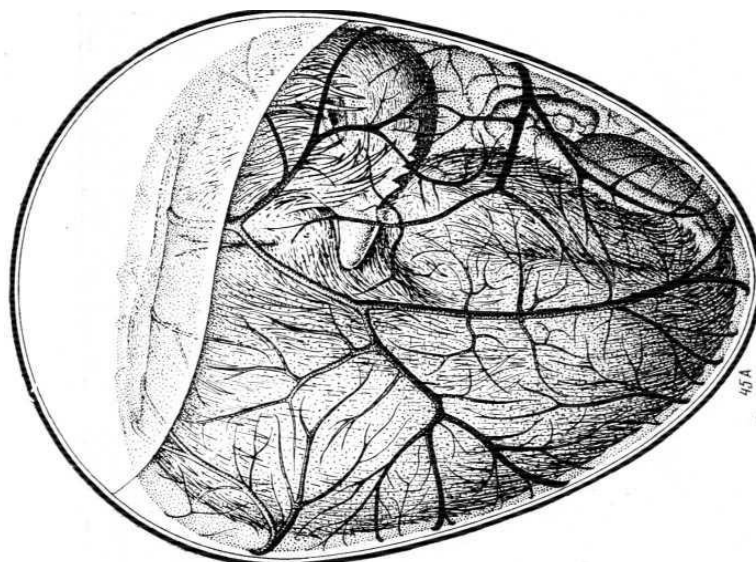


Рис. 68. Общий вид зародыша курицы в возрасте 12 сут. (по: Рагозина, 1975)

1.2.6.2. 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 ведёт во впячивание, растущее вперёд (рис. 69, А, Б) и затем прорывающееся в пространство между эпи- и гипобластом (рис. 69, В, Г). Это впячивание называется *мезодермальным мешочком*, поскольку из его боковых стенок образуется *мезодерма*, а из верхней стенки – *хорда*. Напомним, что такой же эмбриональный материал погружается в области гензеновского узелка у птиц, что и демонстрирует глубокую гомологию между развитием птиц и рептилий.

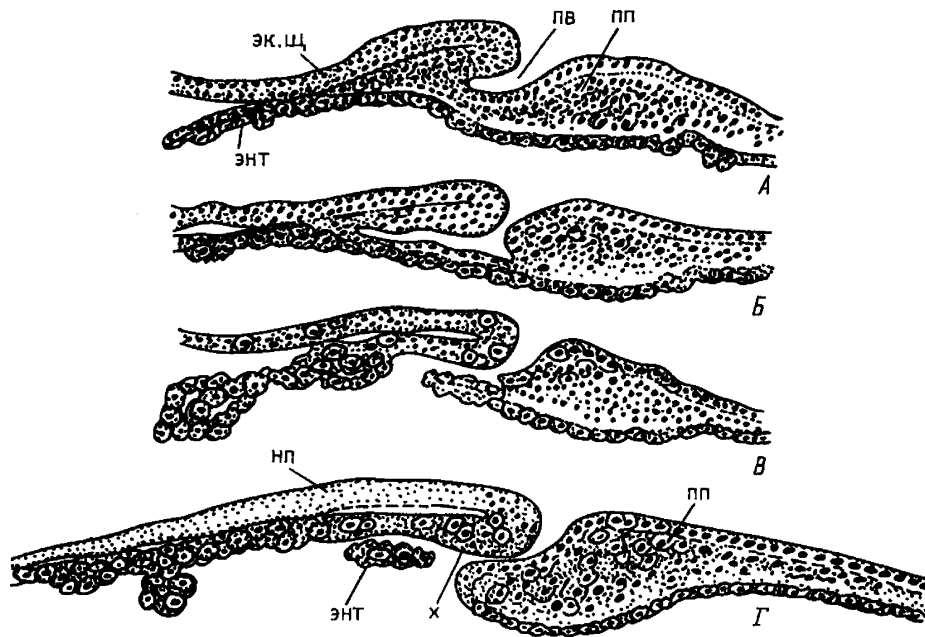


Рис. 69. Последовательные стадии гастрюляции ящерицы на сагиттальных срезах (по: Иванов, 1937): нп – нервная пластинка; пп – первичная пластинка; х – хорда; эк.щ – эктодермальный щит; энт – энтодерма

С другой стороны, наличие хорошо выраженного бластопора и присутствие у большинства рептилий (ящерицы, змеи и черепахи) округлой первичной пластинки взамен вытянутой первичной полосы у птиц сближают зародышей рептилий с анамниями, особенно с зародышами акуловых рыб.

У черепах процесс гастрюляции сохраняет черты сходства с гастрюляцией *Anamnia*. У них в ходе дробления также образуется бластодиск, подразделённый на светлое и темное поля. Поверхностные клетки бластодиска в области *area pellucida* имеют вид однослойного столбчатого эпителия и образуют зародышевый щиток. Клетки, лежащие в глубине диска, отграничивают полость бластулы от желтка. В периферической зоне зародышевого щитка в области будущего заднего конца зародыша образуется округлое скопление клеток, или первичная пластинка. В центре неё возникает гастральное впячивание и образуется бластопор.

Через переднюю (верхнюю) губу бластопора происходит инволюция клеток зародышевого щитка, лежащих впереди от первичной пластинки. Через боковые губы инволюирует материал, лежащий латерально относительно бластопора. Дно архентерона образуется за счёт клеток, поступающих сюда из задней области первичной пластинки. Проходящие через верхнюю губу бластопора клетки после подворачивания под эктодерму движутся в переднем направлении и дают хордомезодерму. Презумптивная мезодерма, образующая нижнюю часть архентерона и находящаяся в контакте с энтодермой, начинает смещаться в верхнем направлении. При этом мезодермальный материал в виде однослойной пластинки распространяется под зародышевым щитком между эктодермой и энтодермой. Вследствие этого перемещения клеток нижняя стенка архентерона разрыхляется, а затем и полностью исчезает, в результате чего бластопор через возникший нейрокишечный канал получает связь с полостью желточного мешка.

Отмеченные различия процессов гастрюляции у птиц и черепах иногда объясняют тем, что эволюция онтогенеза птиц была связана, в частности, с преобразованием первичной пластинки предковых форм в первичную полосу. Это видоизменение привело к утрате открытого бластопора и к превращению его в щелевидную вытянутую вдоль всей полосы область ингрессии клеток эпибласта. К сожалению, раннее развитие рептилий изучено недостаточно для построения эволюционных гипотез.

1.2.6.3. Развитие млекопитающих

Систематическое разнообразие млекопитающих прежде всего основано на разнообразии их развития.

Внутри этого класса можно проследить различные стадии перехода от *полилецитальных, дискоидально дробящихся* яиц, подобных яйцам рептилий, к *алецитальным, голобластическим* яйцам у высших (плацентарных) млекопитающих.

1.2.6.3.1. Развитие низших млекопитающих

У *однопроходных* яйца богаты желтком, дробление у них дискоидальное. Дальнейшее развитие изучено недостаточно, но, по-видимому, оно более всего похоже на таковое 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. У ехидн самки вынашивают яйца в особой сумке. Утконосы высиживают яйца в гнезде, подобно птицам.

При гастрюляции у однопроходных наблюдается ингрессия клеток бластодиска. Попадая в подзародышевое пространство, эти клетки образуют гипобласт – сначала рыхлый, а позднее плотный слой клеток, подстилающий эпибласт. Между эпибластом и гипобластом формируется полость. В эпибласте возникает зародышевая полоска, которая служит источником эктодермы, мезодермы и энтодермы. Производные этих трёх листков распространяются по поверхности желтка и образуют желточный мешок.

Яйца *сумчатых* (их размер 0,13–0,2 мм) ещё содержат умеренное количество желтка (до 1/4 от объёма). У сумчатой куницы оно после оплодотворения одевается *третичными* – белковой и скорлуповой – оболочками. Уже первое деление дробления – меридионально-широтное, вследствие чего желток выталкивается в белок; дробление с самого начала полное. Третья борозда, как и первые две, меридиональная, что характерно для *дискоидального* типа дробления рептилий и птиц. Обрастание желтка начинается со стадии 16 бластомеров, т.е. гораздо раньше, чем у *Sauropsida*, и заканчивается быстрее.

У опоссума желтка ещё меньше. Он также выталкивается из бластомеров при дроблении. Третья борозда дробления – экваториальная, и следы дискоидального дробления исчезают. Часть бластомеров начинают обрастать разжиженный желток и внутриклеточную массу, образуя трофобласт.

Способы образования гипобласта у сумчатых несколько варьируют. У некоторых видов образуются гигантские клетки-родоначальницы, которые мигрируют под эпибласт и путём интенсивной пролиферации формируют гипобласт. У других видов происходит ингрессия клеток, которые по размерам не отличаются от клеток эпибласта. Так или иначе, но первым шагом к образованию зародышевых листков у сумчатых служит формирование двухслойного зародыша. Позднее формируется зародышевая полоска с гензеновским узелком, клетки которой мигрируют с образованием энтодермы и мезодермы.

Собственного питательного материала у зародыша мало, и его хватает до стадии завершения образования сомитов, обособления головы, образования конечностей, амниона и аллантоиса. После всех этих дифференцировок зародыш остаётся в матке и растёт, питаясь за счёт секрета желёз её слизистой («маточное молоко»); питательный секрет поступает в сосуды желточного мешка через трофобласт (см. развитие плацентарных.) Таким образом, материнский организм принимает участие не только в дыхании, но и в питании зародыша. Трофическая деятельность желёз продолжается недолго, и на 8-й день очень маленький и совершенно несамостоятельный детёныш появляется на свет.

Родившись, детёныши переползают в сумку матери. Они ещё не способны сосать, но взаимодействие их рта с соском приводит к тому, что последний глубоко вводится в полость рта, удлиняется и достигает пищевода. Детёныш фактически повисает на соске, и мать кормит его, выдавливая с помощью особых мышц молоко в его пищевод.

У других сумчатых, например, у бандикута, на поверхности серозной оболочки, в том её месте, где она срастается со стенкой аллантоиса, образуются богатые сосудами ворсинки, контактирующие со слизистой матки, где в месте контакта также концентрируются кровеносные сосуды. Такая плацента, в которой ворсинки плода внедряются в слизистую матки, не разрушая её эпителий, называется *полуплацентой*. Место серозной оболочки, на котором формируются ворсинки, называется хорионом. Полуплацента, в которой ворсинки хориона не разрушают эпителий слизистой матки, называется *эпителиохориальной* (о плацентации и плацентах см. ниже).

1.2.6.3.2. Развитие плацентарных млекопитающих

Плацентарные млекопитающие – самая процветающая во всех отношениях группа Tetrapoda, что обусловлено в первую очередь особенностями их онтогенеза. Последовательность основных событий этого процесса представлена на рис. 71.

У этих животных яйца имеют небольшие размеры, которые варьируют обычно в пределах 70–120 мкм; так, у крысы диаметр яйца составляет 70 мкм, у мыши – 75 мкм, у кролика и человека – 120 мкм.

По причине живорождения яйца *алецитальные*: очень небольшое количество желтка в бластомерах всё же имеется, но он впоследствии выталкивается.

Дробление полное, но его нельзя отнести ни к одному из известных нам типов (рис. 70). Бластомеры связаны, очевидно, довольно слабо и могут пово-

рачиваться относительно друг друга. С самого начала дробление *асинхронное*. Очень рано по сравнению с низшими позвоночными – уже на стадии 2–4 бластомеров – начинает функционировать геном зародыша, и со стадии 8 клеток трансляция белков идёт полностью на зародышевых, а не на материнских матрицах.

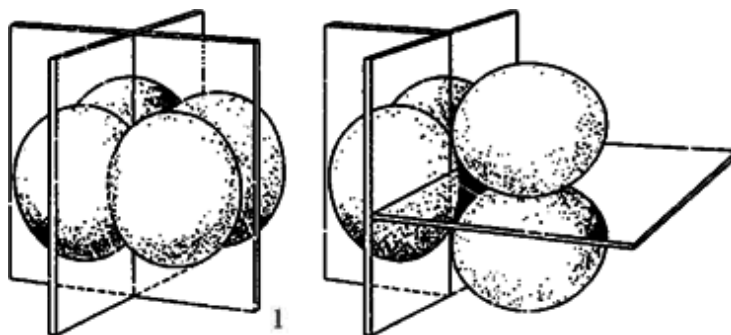


Рис. 70. Б. Ротационный тип дробления млекопитающих (по: Карлсон, 1983): схема расположения плоскостей дробления у 4-клеточного зародыша кролика;
I – плоскость первого деления

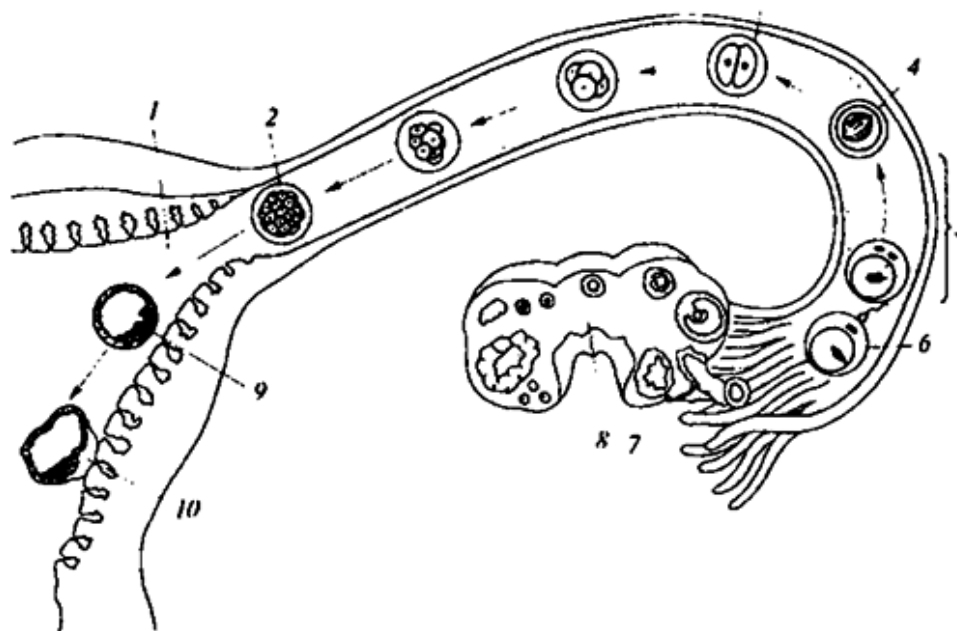


Рис. 71. Развитие зародыша млекопитающих от момента оплодотворения до имплантации (по: Голиченков и др., 2004): 1 – матка; 2 – морула; 3 – два бластомера; 4 – первое деление зиготы; 5 – ампулярный отдел яйцевода; 6 – оплодотворение; 7 – овуляция; 8 – яичник; 9 – бластоциста; 10 – имплантация зародыша

У многих плацентарных (у лошади, летучей мыши, крысы и др.) также обнаружен *дейтоплазмоллиз*. В этом случае желток утилизируется зародышем, по-видимому, благодаря тому, что клетки образующегося позже *трофобласта* вырабатывают протеазы, которые способствуют разрушению оболочки яйца перед имплантацией.

На стадии восьми бластомеров заметно изменяются адгезивные свойства клеток. Между бластомерами образуются плотные контакты. В результате происходит компактизация зародыша – явление, характерное, по-видимому, только

для высших млекопитающих. В ходе компактизации отдельные бластомеры утрачивают внешнюю индивидуальность и тесно прилегают друг к другу. Наличие плотных контактов изолирует внутреннюю область зародыша от внешней среды.

На стадии 16 клеток образуется плотная *морула* (*стерробластула*). Клетки, находящиеся внутри морулы, связаны между собой щелевыми контактами.

В стерробластуле очень скоро (у мыши на стадии 16 бластомеров) выделяются слой светлых наружных клеток и более тёмная плотная масса внутренних клеток (рис. 72, А). Из наружного слоя впоследствии развивается внезародышевая ткань – *трофобласт*, а из внутренней массы (*зародышевого узелка*, или *эмбриобласта*) – сам зародыш.

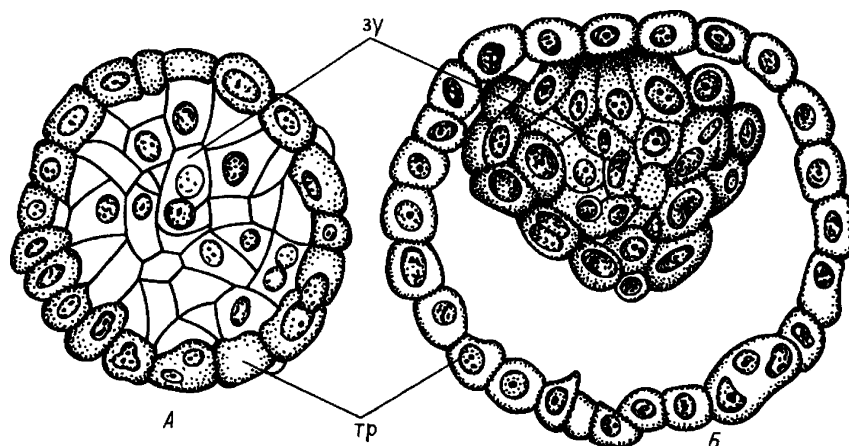


Рис. 72. Морула (А) и бластоциста (Б) летучей мыши (по: Балинский, 1975):
зу – зародышевый узелок; тр – трофобласт

Эмбриобласт, или зародышевый узелок, представляет собой скопление клеток, известное в современной литературе как внутренняя клеточная масса (ВКМ). На стадии 64 клеток на его долю приходится примерно 25% клеток зародыша.

Клетки ВКМ при дальнейшем развитии образуют сам зародыш, а также его провизорные органы. Таким образом, у млекопитающих разделение клеточного материала на *зародышевую* и *внезародышевую* части происходит значительно раньше, чем у низших амниот, – уже в начале дробления.

Клетки трофобласта осуществляют активный транспорт ионов и создают осмотический градиент, благодаря которому в морулу поступает жидкость. При этом происходит образование полости (кавитация).

Образовавшийся пузыревидный зародыш, или *бластоциста*, состоит из трёх областей:

- 1) клетки трофобласта, отграничивающие полость бластоцисты (так называемый муральный трофобласт);
- 2) клетки трофобласта, находящиеся на поверхности ВКМ, – полярный трофобласт, или рауберов слой;
- 3) зародышевый узелок, или внутренняя клеточная масса.

Локализация зародышевого узелка и соответственно трофобласта в раннем зародыше млекопитающих в определённой степени зависит от точки проникновения в яйцеклетку сперматозоида и от точки выделения редукционных

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 9% – центральной части трофобласта.

Начальная дифференциация ВКМ состоит в обособлении *гипобласта* – тонкого слоя клеток, который непосредственно граничит с полостью бластоцисты. Из него в дальнейшем образуется внезародышевая энтодерма, которая впоследствии входит в состав желточного мешка. Клетки ВКМ, находящиеся в контакте с рауберовым слоем, образуют *эпибласт* – зачаток, клетки которого в ходе гаструляции дают все три зародышевых листка.

Развитие бластоцисты у однопроходных, сумчатых и плацентарных млекопитающих представляет собой яркий пример *эквифинальности*: у представителей разных групп животных одна и та же *структура* возникает за счёт различных *механизмов*. У однопроходных в образовании сферического зародыша ведущую роль играет перемещение клеток по поверхности желтка. Возможно, что движению клеток, как и у птиц, способствует желточная оболочка. У сумчатых распространение клеток происходит по *zona pellucida*, в то время как у высших млекопитающих бластоциста образуется прежде всего за счёт кавитации зародыша.

Итак, гипобласт млекопитающих вполне гомологичен таковому зародышей птиц. Эта гомология подкрепляется ещё и тем, что краевые клетки гипобласта распространяются по внутренней поверхности трофобласта, образуя стенку полости, называемой *желточным мешком* (рис. 73, 74). Желтка в нём, конечно, нет, но по способу образования он гомологичен желточному мешку птиц и рептилий, и его возникновение у млекопитающих следует считать ярким примером рекапитуляции.

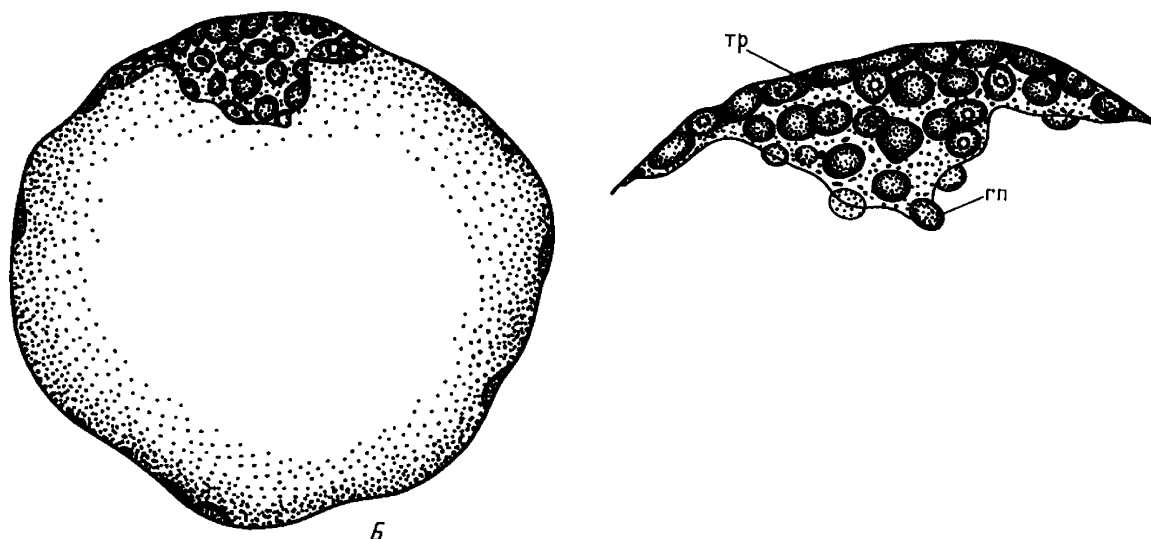


Рис. 73. Формирование гипобласта в бластоцисте обезьяны (по: Балинский, 1975): А – общий вид; Б – зародышевый узелок; гп – гипобласт; тр – трофобласт

Оставшаяся после выделения гипобласта часть зародышевого узелка названа по аналогии с таковой птиц *эпибластом*.

Гастрюляция

Гипобласт образуется путём своеобразной деламинации, в ходе которой клетки эмбриобласта, обращённые к полости бластоцисты, отделяются от клеток наружных слоёв базальной мембраной. Клетки гипобласта распространяются по внутренней поверхности трофэктодермы, которая ограничивает полость бластоцисты, образуя таким образом энтодерму уже упоминавшегося *желточного мешка*. Позднее, когда сформируется и мезодерма этого органа, за счёт которой в нём развивается плотная сеть кровеносных сосудов, «желточный мешок», который не содержит желтка и лишь ограничивает полость бластоцисты, превращается в один из органов, обеспечивающих связь зародыша с материнским организмом.

Полярная трофэктодерма, находящаяся в непосредственном контакте с ВКМ, пролиферирует и образует заметное клеточное скопление. Внешние его слои, разрастаясь в слизистой оболочке матки, у мышей дают так называемый эктоплацентарный конус, с помощью которого зародыш закрепляется в тканях матки. Внутренние слои скопления, лежащие между эктоплацентарным конусом и эмбриобластом, являются источником *внезародышевой эктодермы*, которая впоследствии входит в состав *хориона*.

Эпибласт, т. е. те клетки ВКМ, которые остаются после выделения гипобласта, как и у птиц, являются зачатком, который, как было уже сказано, даёт начало всем тканям собственно зародыша, а также внезародышевые мезодермальные компоненты амниона, желточного мешка, хориона и аллантоиса.

Особенностью плацентарных является раннее появление (нередко одновременно с образованием желточного мешка) *амниотической полости* (рис. 74) – лишь у немногих из них она образуется примерно так же, как у низших ам-

ниот, т.е. путём смыкания краёв трофобласта над зародышевым узелком (рис. 74, А). У большинства видов млекопитающих полость амниона возникает иначе – *кавитационным*, или *шизоцельным*, путём, т.е. благодаря расхождению клеток зародышевого узелка (см. рис. 74, Б–Г). Дно полости амниона (примыкающее к гипобласту) представляет собой *зародышевый щиток* (иногда он сильно изогнут – рис. 74, Г), а *крыша* гомологична *амниотической оболочке* (гомологом серозной оболочки следует считать 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 Amniota*. У некоторых млекопитающих (летучие мыши, морские свинки) возникает, как у рептилий, мезодермальный мешочек; у других, как у птиц, вперёд от гензеновского узелка растёт плотный хордальный вырост без полости внутри.

Возникновение полоски, как и у других *Amniota*, знаменует собой формирование продольной билатеральной оси зародыша. Дальнейшее развитие полоски связано с возникновением гензеновского узелка, ингрессией материала энтодермы и мезодермы и формированием комплекса осевых зачатков, типичных для всех позвоночных.

Сопоставление карт презумптивных зачатков у высших млекопитающих и птиц выявляет большое сходство в топографии презумптивных зачатков.

Выяснено, что гензеновский узелок зародышей млекопитающих 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). Эти реснички создают ток жидкости, омывающей гензеновский узелок, направленный к левой стороне зародыша – именно направление этого потока и определяет диссимметрию. Если поток отсутствует, 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).

Как и у птиц, первичная полоска млекопитающих даёт начало не только зародышевой, но и *внезародышевой мезодерме*, которая выселяется из задней части полоски (называемой также проксимальным эпибластом). У млекопитающих именно из него развиваются первичные *гоноциты*, причём для этого требуется индукция со стороны примыкающих к ним клеток трофобласта.

Основная же часть клеток внезародышевой мезодермы проникает в пространство между стенкой желточного мешка и трофобластом. У приматов аналогичная закладка формируется ещё раньше – одновременно с трофобластом и независимо от ещё не обособившегося к этому времени зародышевого щитка. В массе внезародышевой мезодермы возникают лакуны, которые затем сливаются между собой, образуя полость *внезародышевого целома* (см. рис. 74, 75).

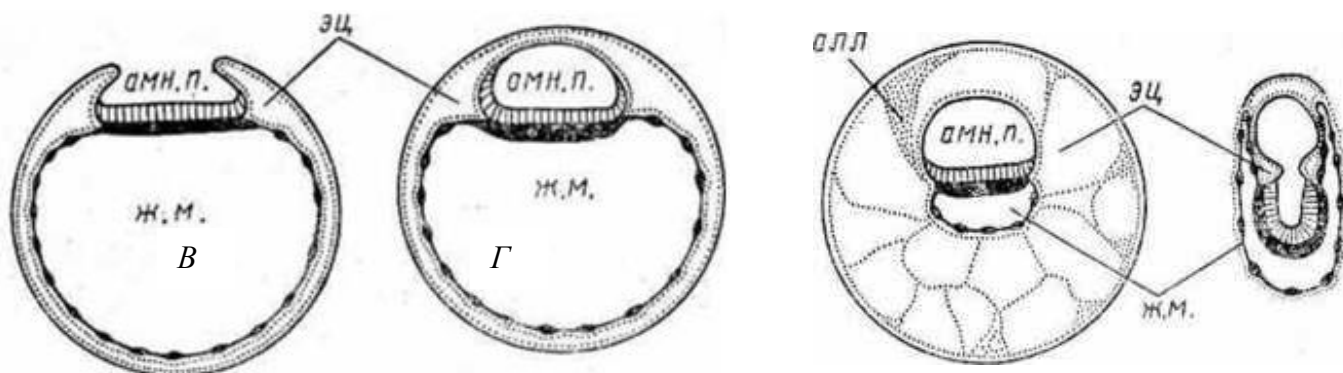


Рис. 74. Соотношение зародышевых и внезародышевых частей у различных млекопитающих (по: Балинский, 1975): А – землеройки, Б – летучей мыши, В – человека (В), Г – мыши. амн.п – амниотическая полость; алл – аллантоис; жм – желточный мешок; вн.мз – внезародышевая мезодерма; эц – экзоцелом

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* (название, аналогичное названию защитной оболочки эмбриона насекомых, – (рис. 75).

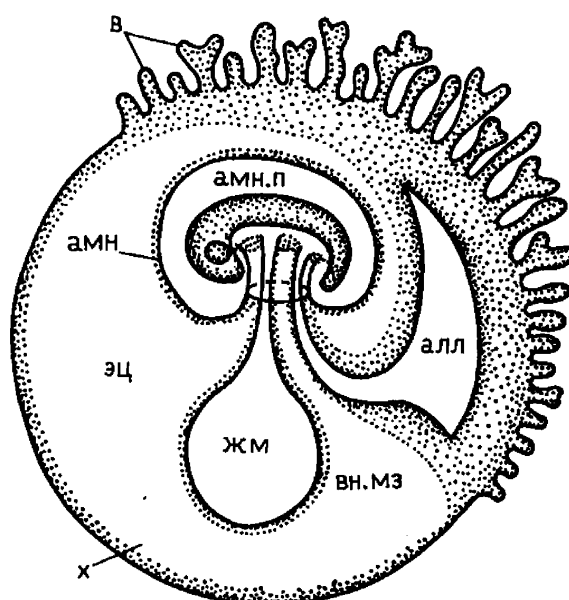


Рис. 75. Схематическое изображение зародыша млекопитающего с эмбриональной плацентой (по: Балинский, 1975): алл – аллантоис; амн – амниотическая оболочка; амн.п – амниотическая полость; жм – желточный мешок; х – хорион; в – ворсинки хориона; вн.мз – внезародышевая мезодерма; эц – экзоцелом

Несколько позже у зародышей развивается образование, сходное с аллантоисом; иногда его называют *аллантоидной ножкой* (рис. 75). 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 для установления связи между кровеносными системами плода и матери. Эта связь осуществляется благодаря имплантации зародыша в стенку матки.

1.2.6.3.2.1. Имплантация

Главнейшая особенность развития, открывшая широкие возможности адаптивной эволюции млекопитающих, – *возникновение имплантации и плацентации*. Живорождение вообще и у млекопитающих в частности обсуждалось в первой части настоящего учебного пособия.)

Имплантация обеспечивает внедрение зародыша в стенку матки. Она характерна как для сумчатых, так и для высших млекопитающих. В ветви, которая привела к возникновению высших, имплантация была дополнена *плацентацией*, или формированием особого органа – *плаценты*, выполняющего функцию снабжения зародыша кислородом и питанием за счёт материнского организма. (Нельзя не напомнить, впрочем, что аналогичная структура возникает и у некоторых сумчатых, и даже у живородящих ящериц, а также у акул и скатов.)

Имплантация происходит на стадии *бластоцисты*, которая формируется по мере продвижения зародыша по яйцеводам в матку. У человека зародыш попадает в матку на 6-7-й день после оплодотворения. Имплантация становится возможной после освобождения зародыша от оболочки *zona pellucida*, которая разрушается под действием своего рода «фермента вылупления» – трипсиноподобной протеазы, которую вырабатывают клетки трофобласта. Под давлением увеличивающейся в объёме бластоцисты ослабленная протеазой *zona pellucida* разрывается, и зародыш приходит в непосредственный контакт с эпителием, выстилающим полость матки.

В свою очередь процесс имплантации подразделяется на две фазы:

- а) *адгезии* и
- б) *инвазии*.

Благодаря специфической *адгезивности* клеток трофобласта и прежде всего его клеток, граничащих с эмбриобластом, зародыш связывается с белками внеклеточного матрикса эпителиальной выстилки эндометрия матки.

Инвазия зародыша в стенку матки происходит вследствие секреции клетками трофобласта протеаз, которые разрушают и матрикс и эпителий матки. При этом клетки трофобласта начинают активно пролиферировать и проникают между клетками стромы матки.

Быстрорастущий *трофобласт* дифференцируется на две области. Если внутренний слой, именуемый *цитотрофобластом*, сохраняет клеточное стро-

ение, то наружный, непосредственно контактирующий с соединительной тканью матки, характеризуется делениями *без цитокинеза*, в результате чего образуется синцитиальная структура, называемая *синтрофобластом*, или *синцитиотрофобластом*. (У человека инвазия зародыша в эндометрий матки происходит на 11-12-й день после оплодотворения.) Трофобласт после образования гипобласта и мезодермы называют *трофэктодермой*, а позднее, когда трофэктодерма соединяется с соматическим листком мезодермы, эта структура именуется *хорионом*. Последний образует ворсинки и входит в состав плаценты.

Плацентация. Плацента – орган, который формируется тканями плода и материнского организма. Она осуществляет трофическую функцию в период беременности, обеспечивая плод питанием и кислородом.

Со стороны плода в образовании плаценты участвует *хорион*, который обеспечивает взаимодействие с тканями матки. Он срастается с *желточным мешком* или с *аллантоисом*, который служит связующим звеном между плацентой и зародышем.

Проникновение клеток хориона в ткани эндометрия вызывает ответную реакцию. Фибробласты стромы матки в области имплантации зародыша интенсивно пролиферируют, полиплоидизируются и заметно увеличиваются в размерах, образуя эпителиоидную ткань. Эта видоизменённая ткань входит в состав материнской части плаценты и во время родов вместе с зародышевыми оболочками (так называемым *последом*) отторгается от матки. Поэтому её называют *децидуальной* тканью. Децидуальная реакция, в результате которой возникают специализированные децидуальные клетки, играет важную роль в создании иммунологического барьера, предотвращающего взаимодействие иммуноглобулинов и иммунцитов матери с антигенами отцовской природы на поверхности зародыша. Вероятно, децидуальная оболочка также препятствует проникновению инфекций из материнского организма. Вместе с тем децидуальная реакция не допускает неконтролируемую инвазию клеток трофобласта.

Классификация плацент. У млекопитающих можно выделить два главных вида плацент:

- *хориовителлиновая*, в состав которой со стороны зародыша входят ворсинки с кровеносными сосудами желточного мешка (большинство сумчатых);
- *хориоаллантоидная*, в состав которой входят вторичные ворсинки с кровеносными сосудами аллантоиса.

У высших млекопитающих сначала функционирует хориовителлиновая плацента, а затем она заменяется хориоаллантоидной. У некоторых млекопитающих функционируют плаценты обоих типов (кролик, крот, верблюд).

Плаценты также различаются *по расположению ворсинок на хорионе и глубине их проникновения в слизистую матки*.

По расположению ворсинок на хорионе плаценты делятся:

- на *диффузные*, у которых ворсинки распределены равномерно по всей поверхности (свинья);
- *котиледонные*, чьи ворсинки собраны в группы (островки), в свою очередь, равномерно расположенные по всей поверхности хориона (жвачные);

- *зонарные* или *поясковые*, ворсинки которых располагаются пояском на хорионе (хищные);

- *дисковидные* – с расположением ворсинок в виде одного (грызуны) или двух дисков (*бидисковидные*) на полюсах хориона (приматы).

По глубине проникновения ворсинок в слизистую матки плаценты бывают (рис. 76):

- *эпителиохориальные* – эпителий ворсинок контактирует с эпителием матки, не разрушая его (диффузная плацента свиньи);

- *десмохориальные* – ворсинки в месте контакта разрушают эпителий слизистой и внедряются в её соединительнотканый слой, не достигая, однако, сосудов слизистой (*котиледонная* плацента жвачных);

- *эндотелиохориальные* – ворсинки хориона проникают через соединительнотканый слой до эндотелиальных стенок сосудов (зонарные плаценты хищных);

- *гемохориальные* – эндотелий сосудов слизистой разрушается, и ворсинки хориона погружены в лакуны, заполненные кровью матери (дисковидная плацента приматов).

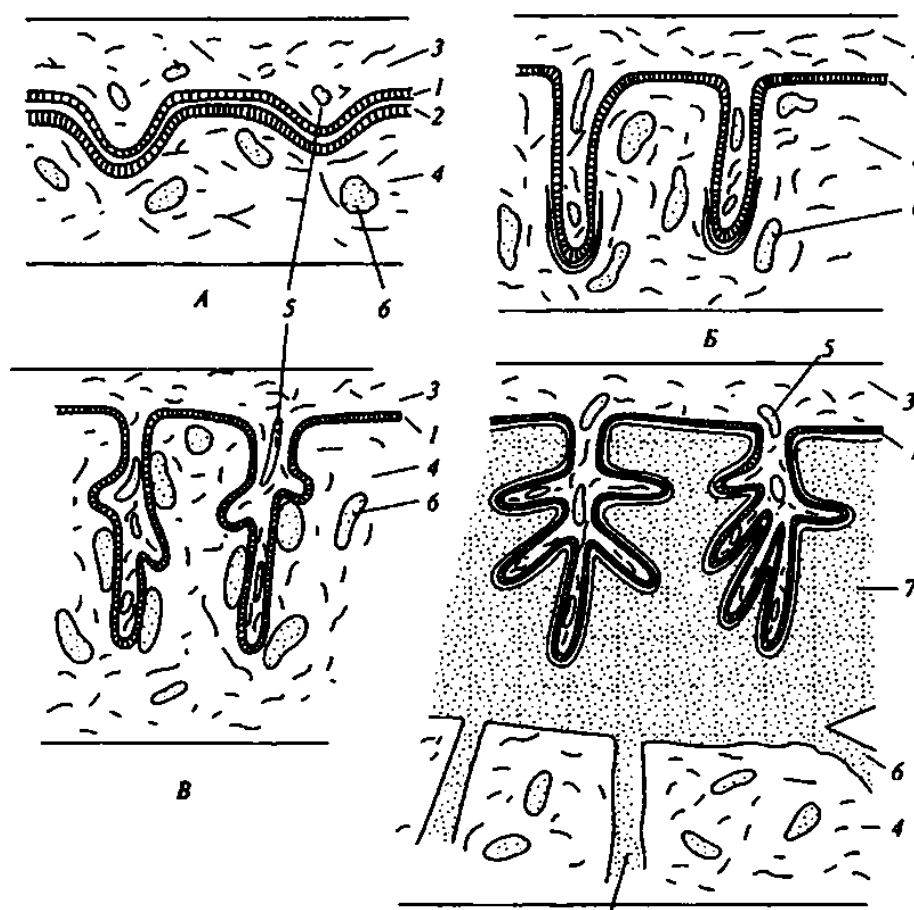


Рис. 76. Типы плацент (по: Токин, 1977): А – эпителиохориальная; Б – соединительнотканная хориальная; В – эндотелиохориальная; Г – гемохориальная. 1 – эпителий хориона; 2 – эпителий стенки матки; 3 – соединительная ткань ворсинок хориона; 4 – соединительная ткань стенки матки; 5 – кровеносные сосуды ворсинок хориона; 6 – кровеносные сосуды стенки матки; 7 – материнская кровь

Полиэмбриония у млекопитающих. Монозиготные близнецы возникают путём разделения ранних бластомеров или путём разделения клеток внутренней клеточной массы внутри одной бластоцисты. У человека это случается в 0,25 % случаев рождений. При этом 33 % идентичных двоен имеют два полных раздельных хориона. Это показывает, что разделение зародыша произошло до образования трофобласта – до 5-го дня эмбрионального развития (рис. 77). Остальные идентичные близнецы имеют общий хорион, что указывает на разделение после образования трофобласта. К 9-му дню формируется амнион. Если разделение произошло между 5-м и 9-м днями – после образования хориона и до образования амниона, то у близнецов будет общий хорион, но раздельные амнионы. Так случается у 2/3 идентичных близнецов. У небольшого процента идентичных двоен (5%) бывает один хорион и общий амнион. Это свидетельствует о том, что разделение произошло после 9-го дня. Такие эмбрионы при неполном разделении зародышевого щитка могут давать различные варианты сросшихся «сиамских близнецов».

Возникновение однояйцевых близнецов возможно благодаря явлению так называемой эмбриональной регуляции, которое будет рассмотрено в 2.1.10.

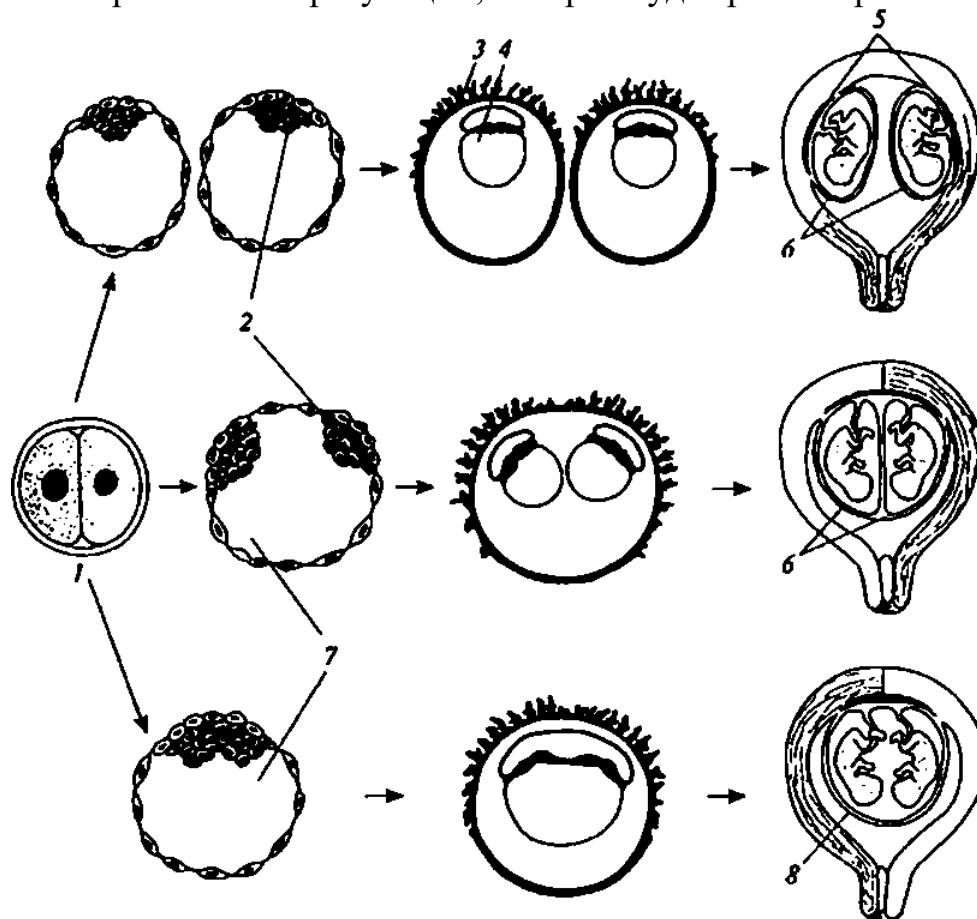


Рис. 77. Развитие однояйцевых близнецов человека и отношения их с зародышевыми оболочками (по: Гилберт, 2010): 1 – зародыш на стадии двух клеток; 2 – клетки внутренней клеточной массы; 3 – амнион; 4 – желточный мешок; 5 – два хориона; 6 – два амниона; 7 – бластоцель; 8 – амнион (общий)

В заключение отметим, что в отличие от большинства других животных у млекопитающих невозможен ни андрогенез, ни партеногенез, т.е. нормальное развитие возможно только при совместном функционировании материнского и отцовского геномов в зародыше. При андрогенезе, когда зародыш развивается на основе диплоидного ядра зиготы, образовавшегося из двух мужских протонуклеусов, сам зародыш не формируется, но усиленно развивается ткань плаценты, приводящая к образованию опухоли матки. При партеногенезе у мышей развитие зародыша может продолжаться до 11 сут.

1.3. ОРГАНОГЕНЕЗ

Органогенез: как следует из названия, это – развитие органов.

1.3.1. Общие закономерности

Итак, индивидуальное развитие самых разных многоклеточных животных укладывается в ряд общих стадий, которые последовательно рассматривались в предыдущих главах.

На стадии *дробления* создаётся многоклеточность.

На стадии *гастроляции* образуются зародышевые листки – основа всех будущих дифференцировок организма в процессе онтогенеза.

На стадии *нейруляции* реализуется план строения организма хордового животного – устанавливаются все оси симметрии, зародышевые листки дифференцируются в системы осевых структур, внутренних и наружных органов.

Во время гастроляции и нейруляции части организма перемещаются, и в ходе перемещения между ними происходит взаимодействие, определяющее их дальнейшую судьбу, – этот процесс получил название эмбриональной индукции (см. 2.1.12).

В результате всех этих событий многообразие клеток зародыша нарастает, а организм обретает свою базовую структуру (план строения).

При формировании осевых структур *эктодерма* дифференцируется на *покровную* и *нейроэктодерму*, в которой, в свою очередь, выделяются головной и спинной отделы будущей центральной нервной системы.

В процессе нейруляции *мезодерма* делится на *осевую* (хорда, сомиты) и *мезодерму боковых пластинок* (спланхнотом), подразделяющуюся на *висцеральный* и *париетальный* листки.

В *энтодерме* образуется полость кишки, закладываются рот и анальное отверстие, лёгкие, печень, пищеварительные железы, формируется почка хвоста.

Таким образом, развитие вступает в *период формирования органов – органогенез*.

Всё многообразие образующихся в онтогенезе структур достигается комбинацией способностей клеток:

- к движению;

- изменению формы;
- пролиферации;
- дифференциальной активности генов.

То есть для нормального развития нужно, чтобы клетки

1) в необходимом *количестве* оказались в нужном *месте*,

2) приняли нужную *форму* и

3) были *способны воспринимать сигналы, обмениваться ими и отвечать на них*.

В этом ключе могут быть восприняты и интерпретированы само развитие зародыша и самоорганизация групп клеток *in vitro* при дезагрегации частей организма. При этом носителями информации могут быть слабые электрические токи (дистантный бесконтактный обмен информацией), неорганические ионы и даже относительно крупные молекулы, переходящие из клетки клетку.

Клеточные движения. На разных этапах эмбриогенеза отдельные клетки, группы клеток и целые клеточные пласты движутся из одной части зародыша в другую – и на очень короткие, и на большие расстояния. Отдельные клетки мигрируют путем амёбоидного движения. Во время такой миграции все клетки выглядят как мезенхимные независимо от того, из какого зародышевого листка они происходят. Примерами миграции отдельных клеток в закладках могут служить клетки нервного гребня (эктодерма), клетки – производные сомитной мезодермы, первичные половые клетки, мигрирующие из энтодермы в половую железу, и др.

Клеточная гибель. Кажется парадоксом, но деструктивные процессы и даже гибель клеток играют очень важную роль в развитии организма. На многих этапах она необходима – в ходе развития пальцев (рис. 77), резорбции хвоста при метаморфозе бесхвостых амфибий и т. п. Процесс этот генетически детерминирован и регулируется разными факторами. Например, мюллеровы протоки у самцов регрессируют под влиянием секрета мужских гонад, тогда как расположенные рядом мужские протоки продолжают развиваться. Гибель клеток между пальцами в закладке конечности может быть предотвращена, если до определенной стадии развития конечности эти клетки эксплантировать в другое место; на определённой стадии развития конечности пересадка клеток между пальцами не предотвращает их апоптоза и резорбции.

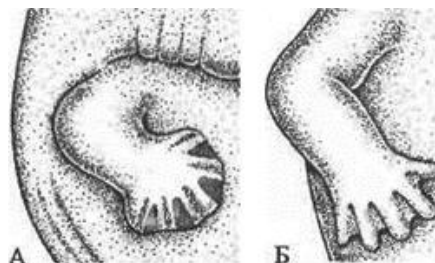


Рис. 78. Апоптоз в межпальцевых областях зачатка руки зародыша человека (по: Muller, Hassel, 1999): А – стадия лопаточки; тёмным цветом выделены области, где происходит апоптоз; Б – стадия обособления пальцев

Онтогенез осуществляется в режиме обязательных количественных изменений, диапазон которых чрезвычайно велик – от 0,15 мм (диаметр яйцеклетки млекопитающих) до 100 т (масса взрослого кита). Эти изменения происходят за счёт увеличения клеточной массы и гипертрофии самих клеток. Фактор клеточной массы, возможно, сыграл решающую роль в создании самого онтогенеза, а затем и его усложнения (см. ниже).

На тканевом уровне известны ростовые факторы – стимуляторы роста (факторы роста фибробластов, кости, эпидермиса, нервов и т.д.) и его ингибиторы.

1.3.2. Морфогенетические процессы в ходе органогенеза

Специфицированные агрегаты клеток зародыша часто называют тканями. Однако с точки зрения гистологии как таковой ткань – понятие прежде всего функциональное. Поскольку в ходе эмбриогенеза эти клеточные агрегаты, даже хорошо морфологически различающиеся, строго говоря, *функций жизнеобеспечения не выполняют*, именовать их тканями следует достаточно условно. Их сходство с истинными тканями прежде всего *морфологическое*.

Морфогенетические процессы в эпителии. Условно процессы, наблюдаемые в клетках эпидермальных эпителиев и участвующие в образовании органов, можно разделить на следующие типы:

1. *Местные утолщения эпителия.* Например, при формировании нервной пластинки эпителий утолщается в области её *презумптивного* расположения – в дорсальной части зародыша. Аналогичный процесс происходит в местах парных и множественных закладок – в местах образования хрусталиков, обонятельных плакод, слуховых пузырьков и в закладках волосяных фолликулов. Часто за локальным утолщением клеточных слоёв следует их расщепление.

2. *Разделение эпителиальных слоёв.* Между слоями клеток или в их скоплениях могут возникнуть разъёмы-щели, тем самым разделяя их на слои. Эти щели могут появляться как локально, так и образовываться параллельно всей поверхности зародыша. Далее такая щель может расширяться за счёт секреции туда жидкости, превращаясь в объёмную полость. Так происходит при разделении латеральной мезодермы на висцеральный и париетальный листки и образовании вторичной полости тела. Разъёмы, возникающие перпендикулярно оси тела, наблюдаются при разделении осевой мезодермы на сомиты. При этом образуются сходные по размерам и массе отдельности.

3. *Образование складок – сворачивание эпителиальных слоев.* Клеточный слой может сворачиваться линейно, образуя борозды, или точечно, в виде округлых впячиваний, образуя карманы. Эти явления свойственны многим морфогенетическим процессам. Вворачивающаяся нервная пластинка превращается в желобок или бороздку. Края углубляющейся и сворачивающейся нервной бороздки сливаются, и бороздка превращается в полую нервную трубку. Здесь формообразовательное движение пласта сопровождается изменением адгезивности его краевых клеток. Карманообразное впячивание, также направленное внутрь от эпителиального слоя, может сопровождаться смыканием кра-

ёв кармана с образованием полого пузырька и отделением его от эпителия. Так возникают слуховой пузырёк, хрусталик, большинство желёз (этот процесс лежит и в основе движений инвагинации при гастрულიции).

4. *Утолщения клеточных слоёв*, сопровождаемые выпячиванием и образованием трубок и пузырьков. Например, у миксин центральная нервная система закладывается как плотный тяж, внутри которого формируется полость. Образующиеся таким способом выросты – отростки хориона, жабры амфибий – могут возникать путём изменения формы клеток, их концентрации и размножения.

5. *Смещение масс клеток*. Происходит, например, при слиянии краёв нервного желобка; растущие капилляры сливаются, открывая пути циркуляции крови.

6. *Дезинтеграция эпителиальных слоев с образованием мезенхимы*. Таким путём образуются медулярный гребень, закладки будущего скелета, мышц, дермы кожи из сомита; из висцерального листка мезодермы возникают клетки мезенхимы, из которых развивается мускулатура кишечника.

Морфогенетические процессы в мезенхиме. Эти процессы можно условно подразделить на следующие формы:

1. *Агрегация* (объединение) клеток. Характерна для дифференцировки хряща, кости, мышц.

2. *Скопление* клеток мезенхимы *вокруг немезенхимных структур*. Например, это происходит при образовании слухового пузырька – из мезенхимы образуется слуховая капсула; при формировании глаза мезенхима вокруг глазного бокала превращается в склеру и сосудистую оболочку; при образовании почек, печени, селезёнки так развиваются их фиброзные капсулы.

3. *Образование эпителиев из мезенхимы*. Многие морфогенезы начинаются и какое-то время обеспечиваются мезенхимными клетками, а позднее, при формировании дефинитивных структур, мезенхимные закладки трансформируются в эпителиальные. Например, первичная полоска – первичная бороздка у Amniota, дифференцировка сомитов, боковой мезодермы; эндотелий сосудов – при этом его клетки сохраняют способность к фагоцитозу.

4. *Дегенерация*. Многие морфогенезы совершаются путём генетически детерминированной гибели клеток (апоптоза).

5. *Способность к миграции и избирательная адгезивность клеток*. Практически нет морфогенезов, где бы ни участвовали вещества клеточной адгезии, адгезии с субстратом и миграция.

Если формирование центральной нервной системы позвоночных в период нейруляции 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 коснёмся лишь некоторых общих закономерностей этих процессов.

Развитие органов будет рассмотрено в порядке их преимущественной принадлежности к одному из зародышевых листков. Подчеркнём, 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 при этом почти всегда можно указать на зародышевый листок, играющий основную роль при формировании данного органа.

Поскольку органогенезы в разных группах животных бесконечно разнообразны, мы ограничимся знакомством с этими процессами у хордовых.

1.3.2.1. Развитие производных энтодермы и связанных с ними закладок (рис.79)

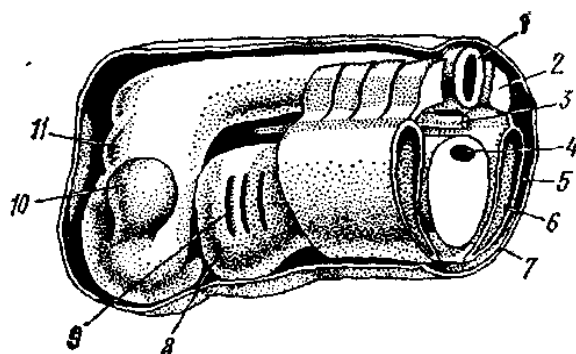


Рис. 79. Схема органогенеза зародышей высших позвоночных (по: Уоддингтон, 1957):

1 – нервная трубка, 2 – сомит, 3 – хорда, 4 – кишка, 5 – боковая мезодерма, 6 – целом, 7 – эпидермис, 8 – глотка, 9 – жаберные щели, 10 – глазной пузырь, 11 – головной мозг

Кишечная трубка и её дифференцировка. Пищеварительная система – эволюционно наиболее древняя и в онтогенезе возникает одной из первых. В разных группах хордовых кишечная трубка формируется по-разному.

У ланцетников, круглоротых, хвостатых амфибий и рептилий на определённых стадиях развития гастроцель представляет собой истинный *архентерон*, так как материал хорды и мезодермы непосредственно граничит с полостью гастроцеля; лишь позже эти закладки отделяются от полости гастроцеля наползающим с вентральной стороны слоем энтодермы и архентерон превращается в дефинитивный кишечник (рис. 80).

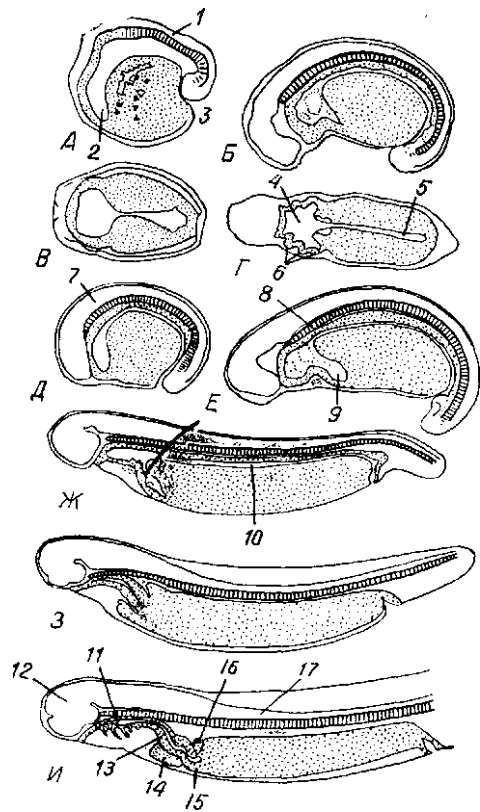


Рис. 80. Развитие энтодермальных органов *Triturus taeniatatus* от нейрулы до плавающей личинки (по: Балинский, 1947): А, Б, Д, И – сагиттальные срезы; В, Г – фронтальные срезы. 1 – нервная пластинка; 2 – архентерон; 3 – бластопор; 4 – полость передней кишки; 5 – полость средней кишки; 6 – жаберные карманы; 7 – нервная трубка; 8 – хорда; 9 – печёночный вырост; 10 – полость средней кишки; 11 – глотка; 12 – формирующийся головной мозг; 13 – желудок; 14 – печень; 15 – двенадцатиперстная кишка; 16 – поджелудочная железа; 17 – спинной мозг

У птиц, млекопитающих, по-видимому, у всех рыб, а также бесхвостых амфибий стенка гастроцеля 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 кишок и их последующим объединением, были рассмотрены ранее (1.2.6.1).

Сформировавшаяся кишечная трубка позвоночных может быть разделена на три отдела: *переднюю, среднюю и заднюю* кишки (рис. 81). Наиболее сложно дифференцирована передняя кишка. Относительно долгое время она представляет собой слепой вырост, так как ротовое отверстие прорывается на более поздних стадиях. До этого времени передняя кишка успевает дифференцироваться на глотку, зачаток желудка и зачаток печени; последний возникает из печеночного выроста. Кроме того, за счёт материала передней кишки впоследствии формируется большая часть двенадцатиперстной кишки и поджелудочная железа.

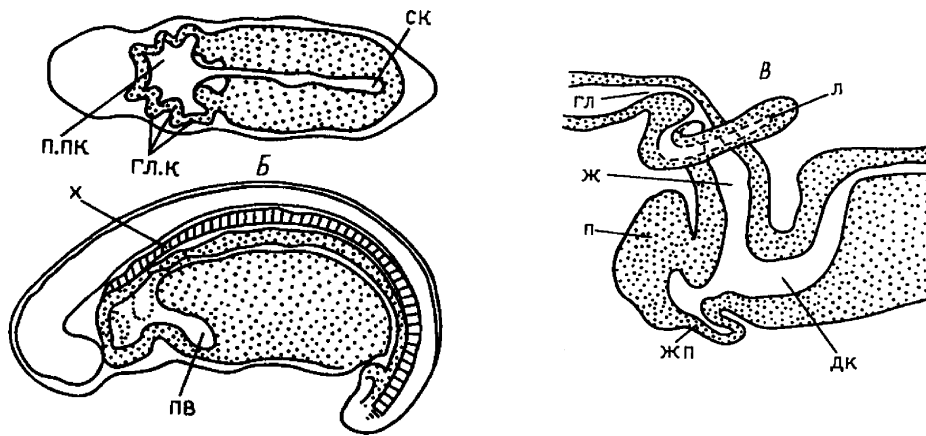


Рис. 81. Развитие органов пищеварения и их производных у амфибий (по: Балинский, 1975): А – фронтальный, Б – сагиттальный разрез зародыша на стадии ранней хвостовой почки, В – схема строения передней части кишечника на более поздней стадии развития (сагиттальная проекция): гл – глотка; гл.к. – глоточные карманы; дв.к. – двенадцатиперстная кишка; ж – желудок; желчн.п. – желчный пузырь; л – зачаток лёгкого; п – зачаток печени; печ.в – печёночный вырост; п.п.к. – полость передней кишки; ср. – средняя кишка; х – хорда

На более поздних стадиях развития из вентральной стенки передней кишки образуются зачатки лёгких. Они появляются непосредственно сзади глотки на вентральной стороне пищеварительного канала в виде парных выпячиваний. Дальнейшее развитие этих зачатков рассматривается в этой же главе.

Характернейшая черта зародышей всех позвоночных – образование в стенке глотки *жаберных карманов*, часть которых превращается в сквозные *жаберные щели* (рис. 79). При прорыве жаберных щелей покровная *эктодерма* соединяется с *энтодермой* передней кишки; таким образом, жабры имеют смешанное происхождение.

У эмбрионов Amniota 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 *тимуса*, четвертая – *паращитовидным железам*; все эти железы образованы преимущественно *эктодермальной* выстилкой. 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. Они строятся из переместившихся сюда клеток нервного гребня (эта закладка описана ниже). Чем выше организация позвоночного, тем меньше число жаберных дуг, которые в ходе развития подвергаются преобразованиям. У круглоротых и пластинчатожаберных рыб закладываются 7 пар дуг, у других групп рыб – 5. Далее хрящи первой пары превращаются у рыб в *челюстные дуги*, второй – в *подъязычную дугу*. У наземных позвоночных за счёт хрящей первых двух пар возникают, кроме того, *слуховые косточки* (см. ниже). За счёт остальных дуг у высших позвоночных формируются хрящи *трахей*. Кроме то-

го, 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. Ещё до соединения с полостью глотки дорсальная часть стомодеума (*карман Ратке*) соприкасается с дном промежуточного мозга; впоследствии этот карман полностью отшнуровывается от ротового впячивания и образует переднюю и промежуточную доли *гипофиза*; задняя, нейральная, доля гипофиза возникает из дна промежуточного мозга под индукционным воздействием кармана Ратке.

Формирование рта и ротовой полости, варьируя у разных позвоночных, представляет очень сложный процесс, в который вовлекается клеточный материал всех трёх зародышевых пластов. Схематично можно представить себе развитие рта и частей лицевого отдела млекопитающих таким образом (рис. 82):

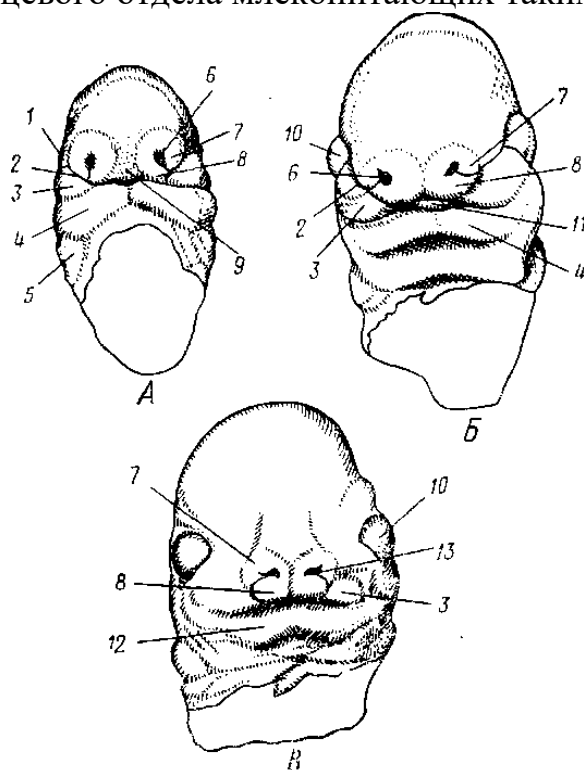


Рис. 82. Последовательные стадии развития лицевых частей зародыша свиньи (А–В) (по: Балинский, 1961): 1 – глазной пузырь; 2 – слёзно-носовая щель; 3 – отросток верхней челюсти; 4 – мандибулярная дуга; 5 – гиоидная дуга; 6 – обонятельная ямка; 7 – назолатеральный отросток; 8 – назо-медиальный отросток; 9 – медиально-фронтальный отросток; 10 – глаз; 11 – язык; 12 – нижняя челюсть; 13 – наружное носовое отверстие

Зубы развиваются из общего эпителиального утолщения эктодермы и из мезенхимы, в которую это утолщение вдаётся (рис. 83).



Рис. 83. Зачаток зуба зародыша саламандры (по: Балинский, 1975): зс – зубной сосочек; рэ – ротовой эпителий; эо – эмалевый орган

Из эпителиального утолщения, врастающего в подлежащую мезенхиму, формируется тяж – *зубная пластинка*. На её внутренней поверхности появляются колбовидные выросты, из которых возникают эмалевые органы; навстречу каждому из них в виде зубного сосочка растёт мезенхима. Эмалевый орган имеет форму колпачка и потому называется *эмалевым колпачком*. Внутренний, прилежащий к мезенхиме слой колпачка состоит из цилиндрических эпителиальных клеток (*амелобластов*), выделяющих *зубную эмаль*. Вдающаяся в эмалевые колпачки мезенхима образует зубные сосочки. Мезенхимные клетки наружных, принадлежащих к эмалевым колпачкам стенок зубных сосочков дифференцируются, превращаясь в *преодонтобласты*, которые секретируют *дентиновый коллаген*, *дентиновые фосфопротеины*, *гликопротеиды*, вначале формирующие *предентин*, который, минерализуясь, превращается в дентин, составляющий 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: в противном случае 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 воздействие, определяя его специфику, – например, формирование из данного зачатка коренного зуба или резца. Но, в свою очередь, в изоляции от эпителия мезенхима зубного зачатка не способна синтезировать дентин. Таким образом, в зачатке зуба эпителий и мезенхима взаимодействуют друг с другом.

Замечательно, что такое взаимодействие происходит даже в тех случаях, когда эпителий и мезенхима принадлежат представителям различных классов.

Экспериментально было выяснено, что мезенхима зубных сосочков зародышей *мыши* способна индуцировать (см. 2.1.12) синтез эмали и дифференцировку амелобластов даже в ротовом эпителии *куриного* зародыша, хотя, как известно, у птиц 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 лёгких, печени и поджелудочной железы. В дифференцировке этих органов немало общего: она сводится к последовательному ветвлению первоначальных зачатков – выступов кишечного эпителия – на всё более тонкие выросты, вклинивающиеся в окружающую их мезенхиму. Как морфологическая, так и последующая цитологическая дифференцировка зачатков этих органов (как и более мелких – слюнных желёз) невозможна без взаимодействия эпителия с окружающей его мезенхимой.

Морфологическая дифференцировка *лёгкого* 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 лёгких воздухом, т.е. уже после рождения.

Зачаток *печени* – непарный печеночный вырост – подразделяется на две части: переднее выпячивание, образующее собственно зачаток *печени*, и заднее – зачаток *желчного пузыря*. Выпячивание будущей печени, имеющее вначале вид плотного тяжа, в дальнейшем многократно разветвляется на многочисленные тяжи, которые, переплетаясь друг с другом и разрастаясь, образуют железистую паренхиму. В дальнейшем между ними врастают мезенхима и кровеносные сосуды. В ходе последующего развития дифференцируются *гепатоциты* с их характерной внутриклеточной структурой; небольшая часть гепатоцитов на поздних стадиях развития становится тетра- или октаплоидной.

Поджелудочная железа развивается из двух выпячиваний кишечной трубки: *дорсального* и возникающего несколько позже *центрального*. В дальнейшем благодаря повороту двенадцатиперстной кишки вокруг своей оси оба зачатка сближаются и в конце концов срастаются, открываясь в кишку единым протоком.

1.3.2.1.1. Роль эпителиально-мезенхимных взаимодействий в дифференцировке энтодермальных зачатков

Для дифференцировки энтодермальных зачатков требуются непосредственные контакты с мезодермой, причём на ранних стадиях развития менее специфические, а для окончательной дифференцировки – более специфические. Так, для формирования выроста лёгкого 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 образует 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, печёночной 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 её эпителия в клетки, секретирующие гормоны, также необходим контакт с мезенхимой.

1.3.2.2. Развитие производных мезодермы

1.3.2.2.1. Осевая мезодерма

Как уже описывалось, у всех позвоночных осевая мезодерма метамеризуется, подразделяясь на сомиты; способ их закладки в разных группах неодинаков. Однако у большинства позвоночных сомиты сначала закладываются в виде сплошных скоплений мезодермальных клеток и лишь позже в них возникают полости путём их расхождения.

В ходе дальнейшего развития сомита из его клеток образуются три основные закладки (рис. 84).

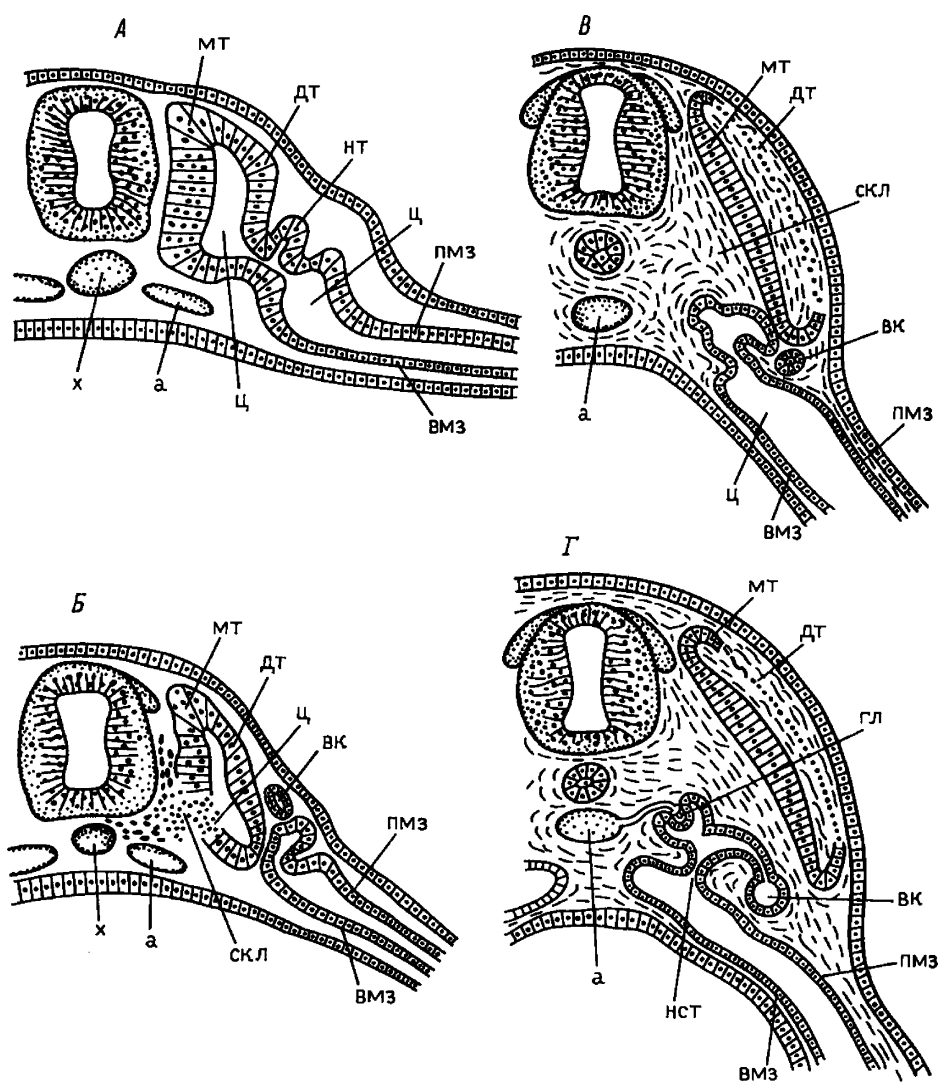


Рис. 84. Последовательные стадии (А–Г) развития производных мезодермы (по: Заварзин, 1935): а – аорта; вк – вольфов канал; вмз – висцеральный листок мезодермы; гл – гломус; дт – дерматом; мт – миотом; нст – нефростом; нт – нефротом; пмз – париетальный листок мезодермы; скл – склеротом; х – хорда; ц – целом

Наружная, обращённая к эктодерме часть сомита формирует *дерматом*, из клеток которого впоследствии возникает соединительнотканная часть кожи. Внутренняя часть сомита, примыкающая к хорде (низшие позвоночные) или к хорде и нервной трубке (высшие позвоночные), образует *склеротом* – зачаток осевого скелета, вскоре распадающийся на отдельные клетки (рис. 84, Б, В). Часть сомита, расположенная между дерматомом и склеротомом, – *миотом* – является зачатком всей поперечнополосатой мускулатуры.

В разных классах позвоночных соотношение и *темпы* развития этих частей сомита неодинаковы. У низших позвоночных основная часть сомитов, как правило, представляет собой миотомы; у высших наиболее активной областью вновь возникающего сомита является небольшая зона, расположенная на его дорсомедиальном крае. Возникающие из неё клетки дают как дерматом, так и миотом; последний возникает путём подворачивания группы клеток под зачаток дерматома, из-за чего данная область получила название *дорсомедиальной губы* сомита. Интересно, что по некоторым свойствам она напоминает дорсаль-

ную губу бластопора гастрюлы. 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 создаёт в нём дополнительный миотом.

Формирование нейрокраниума (рис. 85). 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 позвоночных головные сомиты распадаются вскоре после своего возникновения. Основная часть их клеток образует парные хрящевые закладки задней части черепа – *парахордалии*; таким образом, эта клеточная масса по своим потенциям соответствует склеротомам. Передние концы парахордалий, как и передний конец хорды, находятся на уровне вентральной мозговой складки (см. ниже). Спереди от неё возникают ещё две парные Г-образные хрящевые закладки черепа – *трабекулы*. 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 вперёд, а теперь – назад. Механизмы направленного роста нервов обсуждаются ниже в этой главе. В-третьих, метамеризация закрепляется в расположении *тел позвонков*: каждый позвонок возникает из передней части более заднего сомита и задней части более переднего сомита.

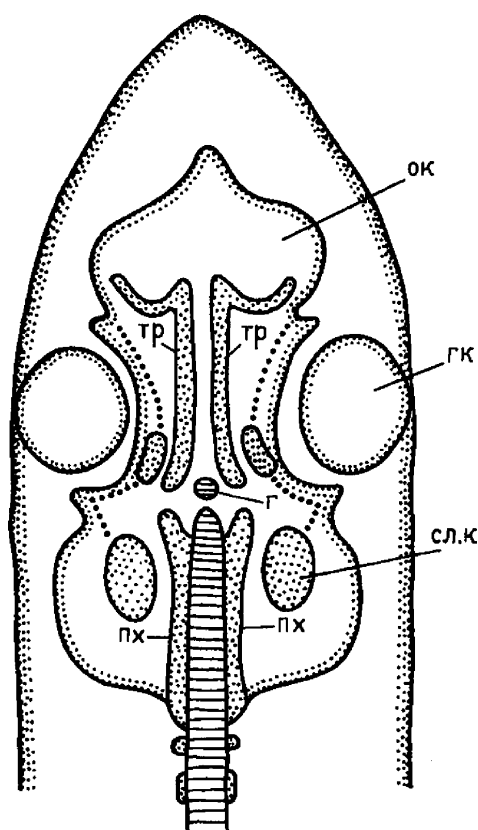


Рис. 85. Схема расположения закладок черепа у зародыша позвоночного (по: Шмальгаузен, 1938): г – гипофиз; гк – глазная капсула; ок – обонятельная капсула; пх – парахордалии; сл. к – слуховая капсула; тр – трабекула

1.3.2.2.2. Развитие органов выделения

У представителей Anamniota последовательно развиваются два сменяющих друг друга органа выделения: *головная почка* (или *предпочка* – *пронефрос*) и *туловищная* (или *первичная почка* – *мезонефрос*). У взрослых животных функционирует обычно мезонефрос, хотя у личинок и даже у взрослых круглоротых и некоторых костистых рыб пронефрос также участвует в функции выделения (рис. 86).

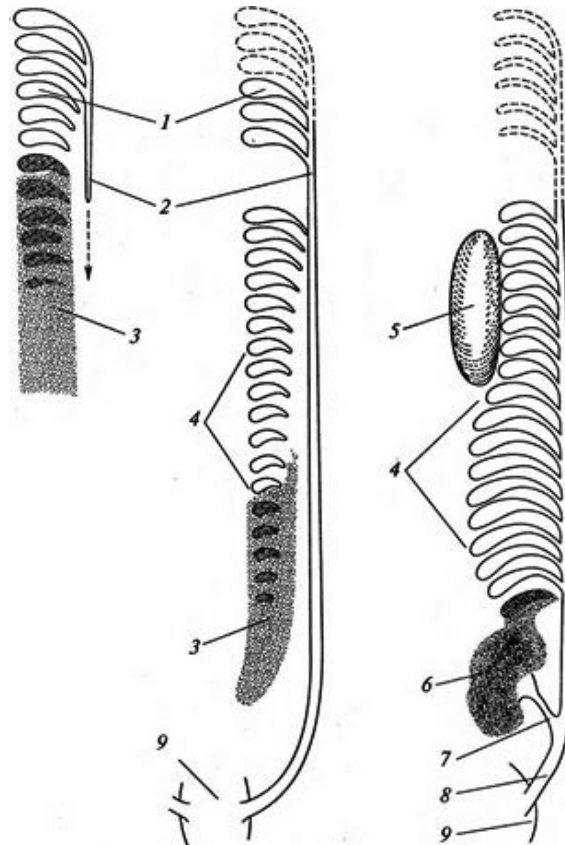


Рис. 86. Смена трёх поколений почек в эмбриогенезе амниот (по: Голиченков, 2004): 1 – пронефрос; 2 – вольфов канал; 3 – недифференцированная мезенхима урогенитальной области; 4 – мезонефрос; 5 – гонада; 6 – метанефрос; 7 – мочеточник; 8 – проток мезонефроса; 9 – клоака

У амниот вслед за пронефросом и мезонефросом развивается расположенная каудальнее *тазовая почка* – *метанефрос* (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 чётко 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 форму воронок, покрытых ресничками, образуя неф-

ростомы (см. рис. 84). Противоположные концы канальцев загибаются назад и сливаются друг с другом в парные продольные тяжи, из которых развиваются первичные мочеточники – *вольфовы каналы* (рис. 84, 87). Последние продолжают расти назад, индуцируя образование мезонефрических канальцев в более задних сегментах тела.

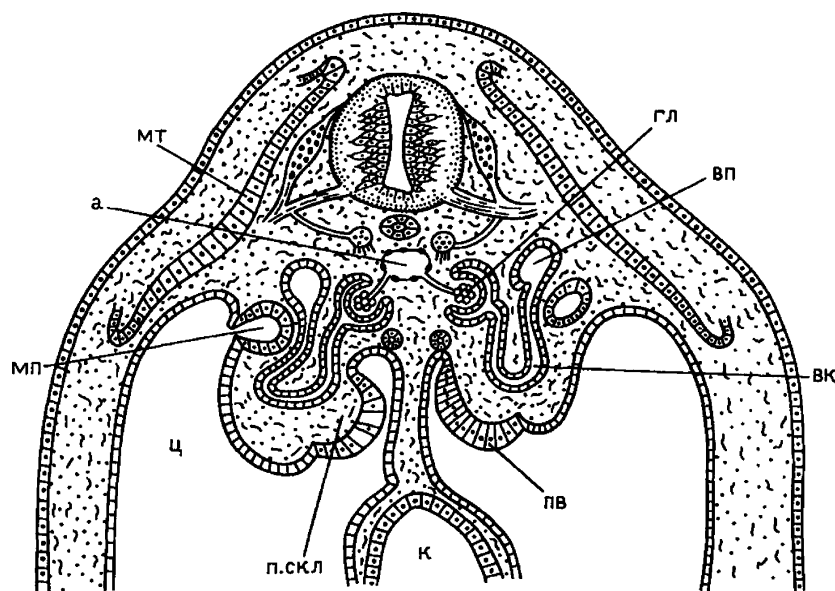


Рис. 87. Схема выделительных и половых органов зародыша позвоночного (по: Заварзин, 1935): а – аорта; вк – вольфов канал; вп – вольфов проток; гл – гломерурус; к – кишечник; мп – мюллеров проток; мт – миотом; пв – половой валик; п.скл – половая складка; ц – целом

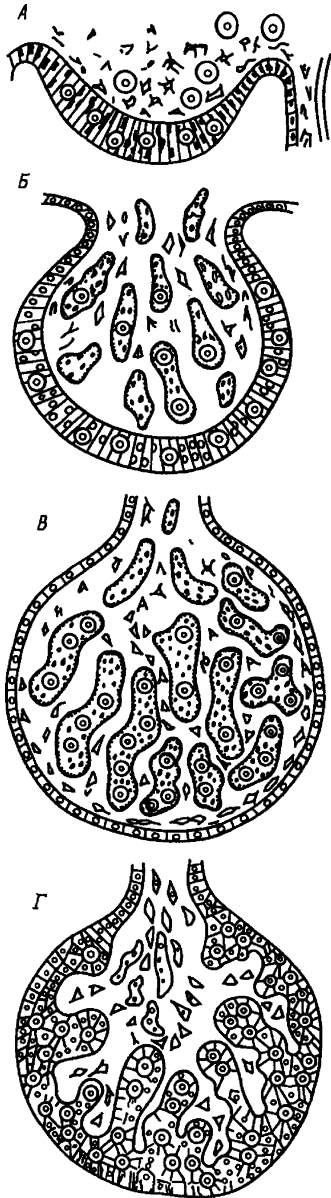
Канальцы *мезонефроса* также возникают из мезодермы сомитных ножек, но у большинства позвоночных ко времени образования мезонефрических канальцев мезодерма ножек отшнуровывается от сомитов и преобразуется в мезенхиму. Последняя и формирует метамерные канальцы, у которых впоследствии появляются многочисленные изгибы и ответвления. У зародышей анималий 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 самообразование канальцев.

У высших позвоночных от мезонефроса остаются лишь небольшие придатки половых желез – *эпоофорон* у самок и *эпидимис* у самцов. Дефинитивной почкой у высших позвоночных, как уже говорилось, является *метанефрос*, в строении которого не остаётся уже никаких следов метамерии, и он не связан с целомом ни на одной стадии развития. Тем не менее нефрогенная мезенхима, из которой построен метанефрос, 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 растёт отросток с расширенным концом; сам отросток превращается во *вторичный мочеточник*, а его расширенный конец – в *почечную лоханку*. На поверхности последней также образу-

ются выпячивания, из которых развиваются верхние отделы выводных путей почки. Позже они открываются в мочевые каналы, которые образуются уже из нефрогенной мезенхимы, но под индукционным воздействием вторичного мочеточника. Мочевые каналы тесно соприкасаются с клубочками кровеносных капилляров, образуя вместе с ними *мальпигиевы тельца*.

1.3.2.2.3. Половые железы и половые протоки



Стенки половых желёз позвоночных развиваются из висцерального листка боковой пластинки на уровне ножек сомитов. Эти участки получили не совсем удачное название *герминативного эпителия* (см. рис. 87; 88). Недостаток этого термина состоит в том, что он как бы подразумевает происхождение из него половых клеток. Однако, как уже отмечалось в первой части данного учебного пособия, на самом деле половые клетки возникают из первичных гонцитов и лишь позже заселяют половые железы. А герминативный эпителий – это *соматическая* ткань, образующая стенку половой железы.

Рис. 88. Схема гистологической дифференцировки гонады у высших позвоночных (поперечный разрез эмбриона) (по: Балинский, 1975). А – половой валик; Б – индифферентная гонада; В – семенник; Г – яичник

Сама гонада на ранних стадиях своего развития представляет собой складку, вдающуюся в полость тела – так называемую *половую складку*, которая постепенно заполняется окружающей мезенхимой, за счёт которой развивается внутренняя (мозговая) часть железы. До определённой стадии развития для обоих полов железа имеет одинаковое строение (рис. 88, Б). Затем под влиянием проникших в неё первичных половых клеток, а также в зависимости от гормонального баланса организма железа дифференцируется либо в семенник, либо в яичник (рис. 88, В, Г).

Для яичника характерно преимущественное развитие *корковой* части (из которой впоследствии образуется фолликулярный эпителий), для семенника – *мозгового слоя*. Неодинаково в зародышах разного пола идёт и развитие выводных протоков гонад. У самцов *семенные каналы*, в которых происходит сперматогенез, соединяются с *вольфовыми каналами*, которые принимают на

себя функции *семяпроводов*. У амниот это – единственная функция вольфовых каналов, так как связанный с тазовой почкой вторичный мочеточник развивается из специального выроста вольфова канала; у анамний, где функционирующей почкой является мезонефрос, вольфовы каналы объединяют функции мочеточника и семяпровода.

В эмбриогенезе позвоночных появляется еще одна пара каналов, идущих параллельно вольфовым, – *мюллеровы* (рис. 89). У самцов они позже дегенерируют, а у самок сохраняются, превращаясь в *яйцеводы*. У многих ананний, по крайней мере, верхние отделы мюллеровых каналов развиваются за счёт клеток резорбирующегося *пронефроса*, поэтому они открываются в полость тела (целом) одним из нефростомов *пронефроса*, превратившегося в *воронку яйцевода*. При овуляции яйцо выходит сначала в полость тела и уже затем захватывается воронкой яйцевода (мюллерова канала).

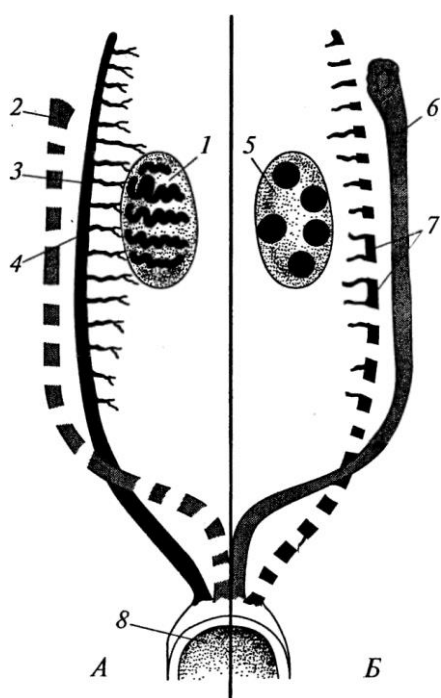


Рис. 89. Дифференцировка пола по мужскому (А) и женскому (Б) типу (по: Голиченков и др., 2004): 1 – семенник; 2 – дегенерирующий мюллеров проток; 3 – вольфов канал (образует выводящие протоки семенника); 4 – каналец мезонефроса (образует придаток семенника); 5 – яичник; 6 – мюллеров проток (образует яйцевод); 7 – дегенерирующий вольфов канал; 8 – клоака

1.3.2.2.4. Производные боковой пластинки

The diagram illustrates the early development of the ventral nerve cord. It shows a central vertical axis with two main branches extending outwards. The left branch is labeled 'А' and the right branch is labeled 'Б'. A dashed line with arrows points to the junction where the branches meet, indicating a point of division or fusion. The branches themselves are composed of solid and dashed lines, representing different tissue layers or developmental stages.

Производными *висцерального* листка являются *сердце, кровеносные сосуды и клетки крови*. Все эти закладки для полноценного развития нуждаются в контакте с энтодермой.

1.3.2.2.5. Развитие сердца

У Anamniota парный зачаток сердца возникает в середине вторых суток инкубации в виде двух симметрично расположенных утолщений *висцерального* листка спланхнотома, который тесно связан с энтодермой. Левый и правый зачатки соединяются лишь после сворачивания энтобласта в трубку головной кишки, причем вентральное последней (см. рис.90).

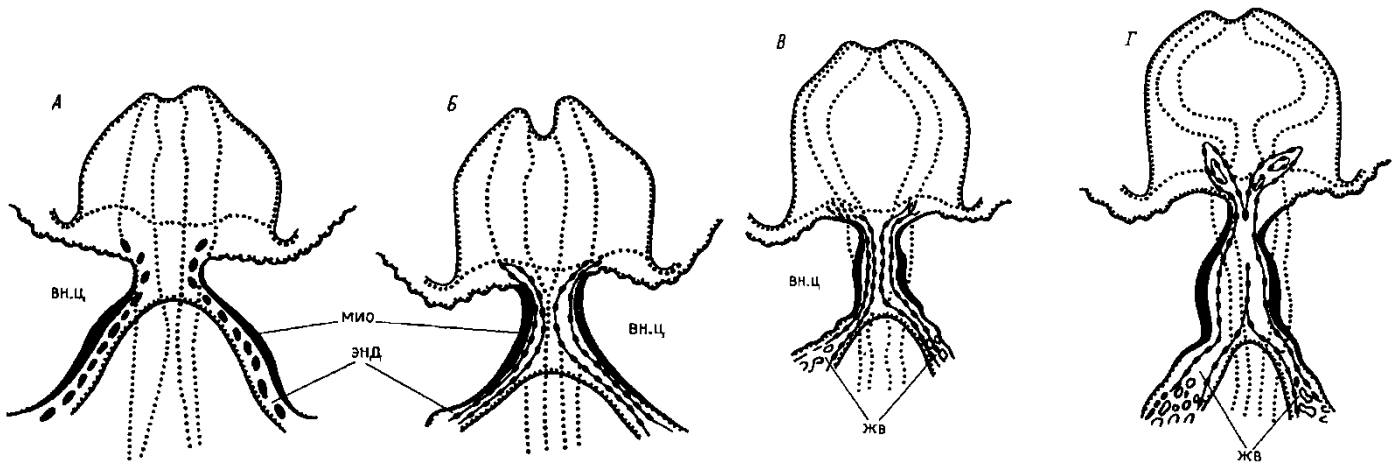


Рис. 90. Последовательные стадии (А–Г) формирования сердца цыпленка из парных зачатков с вентральной стороны (по: Балинский, 1965): м.ио – зачатки миокарда; энд – зачатки эндокарда; ж.в. – желточные вены

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 к 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 перикардиальной полости, являющейся частью целома.

Кровеносные сосуды позвоночных развиваются, по-видимому, исключительно из *мезенхимы*. Они закладываются в виде не связанных друг с другом *кровеных 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 уплощаются и вступают в контакт друг с другом, образуя эндотелиальную стенку сосуда, а внутренние клетки 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 (рис. 91); 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.

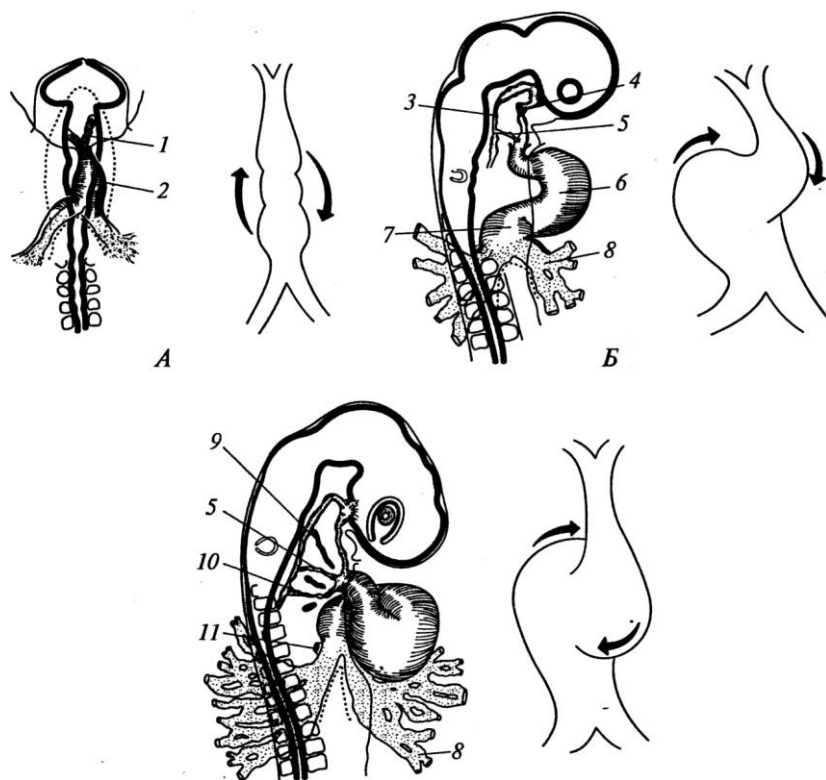


Рис. 91. Формирование изгиба сердечной трубки у эмбриона курицы (направление показано стрелками) (по: Голиченков и др., 2004): А – закладка сердца у эмбриона на стадии трёх мозговых пузырей (до начала изгибания сердечной трубки); Б – закладка сердца у эмбриона на стадии 20 – 22 сомитов (изгибание сердечной трубки – разрастание левой стенки предсердия); В – закладка сердца у эмбриона на стадии 25 сомитов (более поздняя стадия изгибания – разрастание правой стенки желудочка). 1 – ветви вентральной брюшной аорты; 2 – зачаток сердца; 3 – ветвь дорсальной аорты; 4 – первая дуга аорты; 5 – вторая дуга аорты; 6 – желудочек; 7 – предсердие; 8 – желточные вены; 9 – первая жаберная щель; 10 – третья дуга аорты; 11 – общая кардинальная вена

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.

1.3.2.2.6. 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. 92). 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.

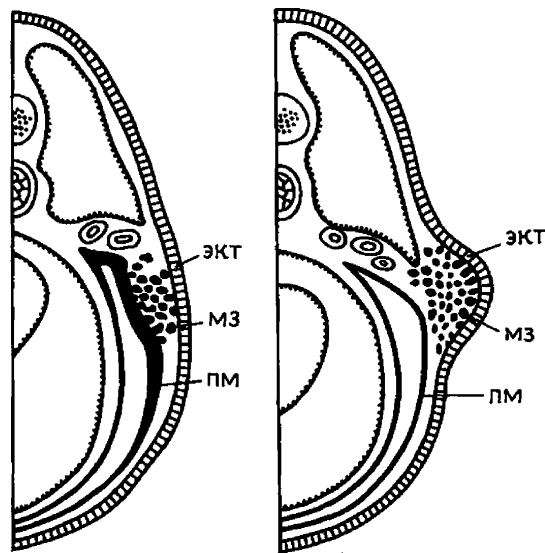


Рис. 92. Последовательные стадии развития почки конечности земноводных (по: Карлсон, 1988): мз – мезенхима почки конечности; пм – париетальный листок мезодермы; экт – эктодерма

На самых ранних стадиях роста конечностей их эктодермальный эпителий пассивно растягивается размножающейся мезенхимой; вскоре в её формировании начинает активно участвовать и эктодерма. У амниот эктодерма верхушки конечности утолщается, образуя так называемый *апикальный гребешок*.

По мере роста конечности меняется её 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 её скелет путём образования хрящей из сгущений мезенхимных клеток. Первым выделяется зачаток проксимального хряща (*стилоподия*), из которого в передней конечности развивается 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, 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 неё разви-

ваются 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 определённую роль сыграла природа самого реагирующего материала, взятого от задней конечности (подобного рода явления будут рассмотрены в 2.1.12).

Другая морфогенетически активная зона зачатка конечности – небольшая область на её заднем крае, около основания. Если эту так называемую «зону поляризующей активности» пересадить на передний край конечности, то произойдет её зеркальное удвоение: спереди появится второй задний край с соответствующими пальцами. Если же эту зону удалить – конечность станет симметричной, задне-передние различия в её структуре исчезнут.

1.3.2.3. Развитие производных эктодермы

1.3.2.3.1. Развитие кожи и ее придатков

Кожа позвоночных развивается из двух зародышевых листков – экто- и мезодермы. Эмбриональная эктодерма сначала превращается в двухслойный, а затем в многослойный эпителий – *эпидермис*. Мезодермальный слой кожи (*дерма*) образуется клетками, происходящими, как уже отмечалось, из *дерматомов*. За счёт деятельности клеток дермы формируются коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна. Кожа позвоночных продуцирует разнообразные придатки – чешуи, щитки, когти, рога, копыта, перья, волосы и т. п.

Будущие перо и волос 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, обращённого 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.

Дифференцировка кожи и её придатков зависит от индукционных воздействий дермы на эпидермальную часть. Даже сама многослойная структура эпидермиса может появиться лишь при его контакте с дермой. Более того, если взять эпидермис куриного зародыша с участка, в норме *лишённого оперения*, и подостлать его дермой с *оперённого* участка, то образуются перья, структура которых соответствует тому участку тела, откуда была взята дерма.

Начальные этапы формирования кожных придатков можно индуцировать и дермой, взятой от зародышей других классов амниот. Например, если неоперённый 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 об их гомологичности. 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 и 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.

1.3.2.3.2. Развитие центральной нервной системы и органов чувств

Нервная трубка зародышей всех позвоночных вскоре после своего замыкания имеет более широкий передний и более узкий задний отделы; передний отдел называют *первичным* мозговым пузырем (*первичным головным мозгом* – *archencephalon*) (рис. 93). Последний отдел открывается наружу *невропором*, а задний посредством нервно-кишечного канала связан с задним отделом *гастроцеля*; невропор и нервно-кишечный канал впоследствии зарастают.

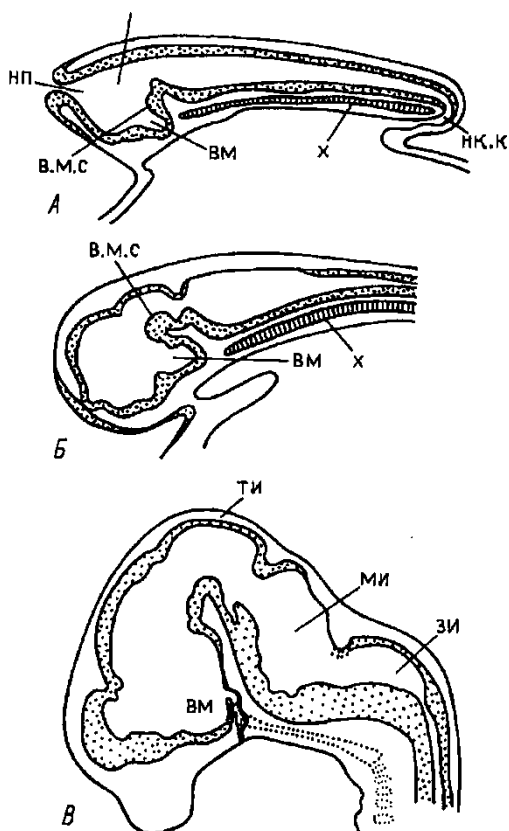


Рис. 93. Последовательные стадии развития головного мозга зародыша позвоночных (по: Балинский, 1975):
 в.м – воронка мозга; в.м.с – вентральная мозговая складка; зи – затылочный изгиб; ми – мостовой изгиб; нвп – невропор; нк.к – нервно-кишечный канал; п.м.п – первичный мозговой пузырь; ти – теменной изгиб;
 х – хорда

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 (так называемой *вентральной мозговой складкой*), спереди от которой вентральная стенка первичного мозгового пузыря

образует воронкообразный выступ – *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 пузырей при взгляде сверху отчётливо видны боковые выступы переднего мозгового пузыря.

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 пузырь в дальнейшем не расчленяется, а первичный задний мозговой пузырь подразделяется на задний (*metencephalon*) и продолговатый (*myelencephalon*) мозг, переходящий без резкой границы в спинной. 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.

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 передне-боковые стенки, что приводит к образованию пары выступов – зачатков *полушарий* головного мозга, которые особенно сильно разрастаются у высших позвоночных, у которых 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 образуют *зрительные бугры*. Дно промежуточного мозга формирует глубокое выпячивание – *воронку мозга*. Из её нижнего конца возникает нейральная часть важнейшей железы внутренней секреции – гипофиза; железистая часть гипофиза развивается, как уже говорилось, из 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*.

По гистологическому строению стенка нервной трубки (*нейроэпителий*) относится к ложномногослойным эпителиям. Это означает, что ядра слагающих

её клеток (нейробластов) находятся на разных уровнях, но все нейробласты прикреплены к внутренней поверхности нервной трубки – к поверхности нейроцеля. Во время деления нейробласты округляются и их ядра смещаются в сторону нейроцеля; 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 нейроэпителия наружу, образуя рыхлую клеточную массу – *мантийный слой* (рис. 94). В этом слое нейробласты приобретают отростки – *дендриты* и *аксоны*, превращаясь в дифференцированные и не способные к клеточным делениям *нейроны*. Следующие поколения нейробластов, выходящих в мантийный слой, дифференцируются в клетки *нейроглии*. Клетки, оставшиеся во внутреннем (прилежащем к нейроцелю) слое, образуют *эпендиму*, выстилающую полости головного и спинного мозга.

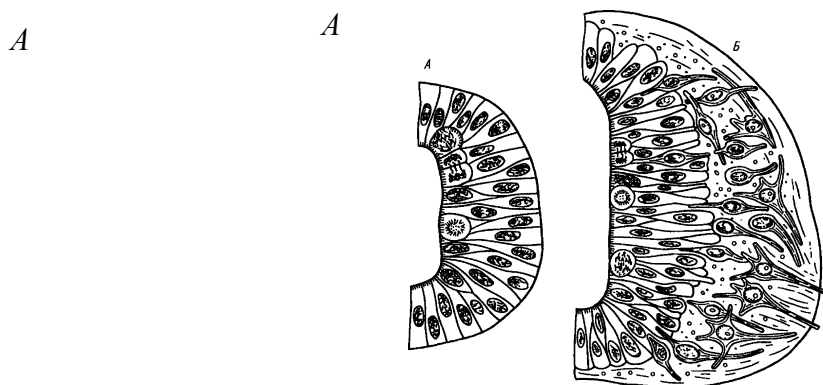


Рис. 94. Стадии развития нейронов центральной нервной системы (по: Балинский, 1975): слева – ранняя стадия, пролиферация нейроэпителиальных клеток; справа – поздняя стадия, формирование и выселение в мантийный слой нервных клеток

1.3.2.3.2.1. Развитие глаз

Как отмечалось, глаза позвоночных формируются из так называемых *глазных пузырей*. По мере своего развития они всё более отшнуровываются от зачатка промежуточного мозга, но полностью от него не отделяются, оставаясь соединенными с ним узким каналом – *глазным стебельком*.

Глазные пузыри растут по направлению к покровной эктодерме и затем соприкасаются с нею. В этом месте последняя утолщается, образуя зачаток хрусталика – *хрусталиковую плакodu*. Та часть глазного пузыря, которая оказывается в контакте с нею, начинает впячиваться, в результате чего глазной пузырь превращается в двухслойный *глазной бокал* (рис. 95).

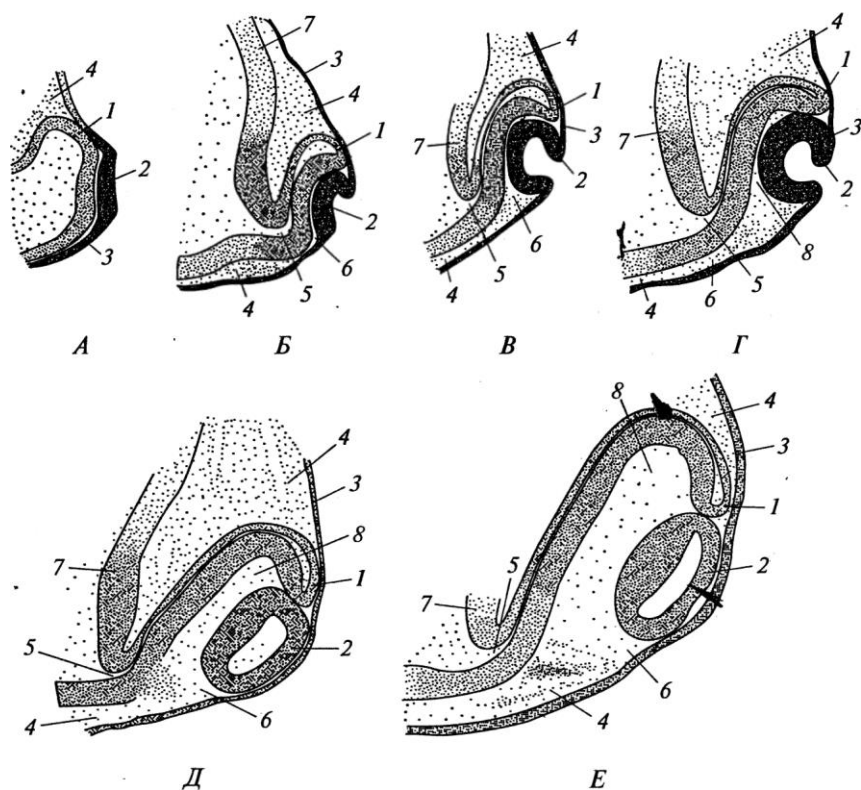


Рис. 95. Последовательные стадии развития глаза эмбриона курицы (по: Голиченков и др., 2004): А – глазной пузырь (стадия 20 сомитов); Б – глазной бокал (стадия 23 сомитов); В – стадия 27 сомитов; Г – стадия 30 сомитов; Д – стадия 32 сомитов; Е – стадия 39 сомитов. 1 – стенка глазного пузыря (А), а затем глазного бокала (Б–Е); 2 – презумптивная хрусталиковая эктодерма (А), хрусталиковая плакода (Б–Г), хрусталиковый пузырёк (Д–Е); 3 – покровная эктодерма; 4 – мезенхима; 5 – глазной стебелёк; 6 – зона глазной щели; 7 – стенка промежуточного мозга; 8 – вторичная полость глаза (полость стекловидного тела)

Далее в передненижней части пузыря, захватывая глазной стебелёк, начинается инвагинация. По мере углубления впячивания края глазного бокала растут по направлению друг к другу, но некоторое время между ними остаётся 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*.

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 деление и вступают на путь специфической дифференцировки *глиальные* элементы сетчатки, ядра которых занимают в зачатке наиболее центральное положение. Эти клетки называют *мюллеровыми*. Их отростки выходят на обе поверхности сетчатки и формируют её наружную и внутреннюю пограничные мембраны.

Следующими начинают дифференцировку будущие *ганглиозные* клетки, которые располагаются под внутренней пограничной мембраной. Их аксоны укладываются рядами вдоль внутренней поверхности сетчатки и, соединяясь в её центре, выходят из глаза по глазной зародышевой щели, а позже, после её 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 дендритами ганглиозных клеток, формируя внутренний сетчатый слой. Далее дифференцируется наружный *ядерный слой* сетчатки. Ядра его клеток располагаются под наружной пограничной мембраной, аксоны же направляются в сторону внутреннего ядерного слоя и вместе с его дендритами 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 её остатке, который сохранился после инвагинации глазного пузыря.

По мере впячивания глазного бокала хрусталиковая плакода сама впячивается в *полость глазного бокала* (она же – *вторичная полость глаза*), а затем полностью отшнуровывается от покровного эпителия. Возникает *хрусталиковый пузырь* – зачаток *хрусталика* (рис. 95). Клетки внутреннего обращённого 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 них в течение всей жизни организма возникают новые (вторичные) хрусталиковые волокна. Они образуются из краевых клеток хрусталикового эпителия, которые при этом вытягиваются и утрачивают ядра. В них синтезируются специфические белки – *кристаллины*; позже накопившие их клетки отмирают, и их остатки в виде волокон выталкиваются 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 строуму 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 мезодермы, но главным образом из *нервного гребня* (см. 1.3.2.3.2.4). Эти клетки образуют *сосудистую оболочку* глаза, а также *склеру*.

В ходе развития те части, из которых формируется глазной зачаток, вступают между собой в сложные индукционные взаимодействия. Ещё в начале XX в. 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, развиваться из брюшной или боковой эктодермы. Такая же индукция наблюдается при развитии глаза птиц и млекопитающих. На более поздних стадиях развития и даже во взрослом состоянии глаз способен оказывать ещё 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: удаление зачатка хрусталика ведёт к прекращению роста глазного зачатка. Если же к глазному зачатку подсадить более крупный хрусталик от зародыша другого вида, то объём 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 окружена мезенхимой, даёт начало пигментному эпителию; в сетчатку же развивается та часть, которая лишена контактов с мезенхимой и утолщается в ходе развития.

1.3.2.3.2.2. Развитие органа слуха

Орган слуха позвоночных, как и орган зрения, имеет составное происхождение; в его образовании участвуют *покровная эктодерма* и *головная мезенхима* (рис. 96, 97).

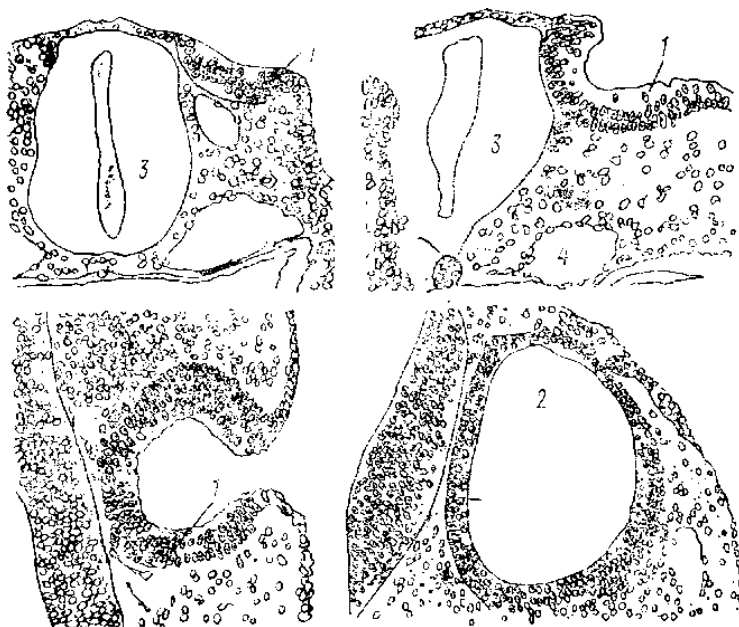


Рис. 96. Начало развития внутреннего уха человеческого зародыша (по: Стритер, 1945): 1 – слуховая плакода; 2 – слуховой пузырь; 3 – центральная нервная система; 4 – спинная аорта

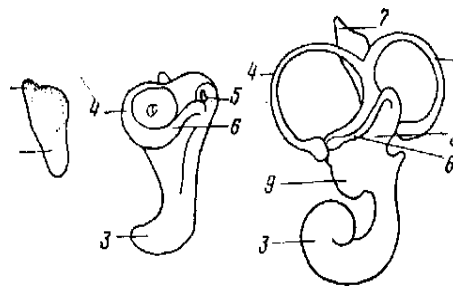


Рис. 97. Схема развития внутреннего уха зародыша человека (по: Стритер, 1906): 1 – зачаток эндолимфатического протока; 2 – зачаток улиткового протока; 3 – зачаток улитки, 4–6 – три полукружных канала; 7 – эндолимфатический мешок; 8,9 – зачатки эллиптического и круглого мешочков

Из покровной эктодермы формируется основная часть будущего органа – *внутреннее ухо*, развитие которого начинается с образования парных утолщений покровной эктодермы на уровне заднего мозга – *слуховых плакод*. Подобно *хрусталиковым*, эти плакodes впоследствии впячиваются и почти полностью отшнуровываются от эктодермы, образуя *слуховые пузырьки*. Каждый из них некоторое время связан с внешней средой узким эндолимфатическим каналом; при дальнейшем развитии у большинства позвоночных он замыкается.

В свою очередь слуховой пузырёк 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 трёх взаимно перпендикулярных плоскостях; каждое из них позже прорывается посередине и превращается в *полукружный канал*. 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 его стенке развивается *кортиеv 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*.

1.3.2.3.2.3. Развитие органа обоняния

Органы обоняния позвоночных развиваются из *обонятельных плакод* – парных утолщений эктодермы в передней части головы. Их эпителий содержит чувствительные клетки, которые посредством аксонов связаны с обонятельным отделом головного мозга. В результате разрастания обонятельного эпителия плакodes превращаются в *обонятельные мешки*, открывающиеся наружу уже упоминавшимися обонятельными ямками.

1.3.2.3.2.4. Нервный гребень и его производные

При смыкании нервной трубки клетки нервных валиков располагаются над её дорсальной частью. Образованная ими структура называется *нервным гребнем* (см. 1.2.5.3).

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 из них мигрируют назад, распространяются между клетками эктодермы и превращаются в пигментные клетки – *меланоциты*. Часть клеток нервного гребня мигрирует в вентральном направлении и, располагаясь межсегментно, образует скопление *медуллобластов*, дифференцирующихся в *биполярные нейроны*. Медуллобласты, мигрирующие вглубь 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. 98, 99), мышцы кожи и ресничного тела глаза, рыхлую соединительную ткань *лица, языка и нижней челюсти*, входят в состав *аденогипофиза, паращитовидных желёз* и *мякоти зуба*. Таким образом, клетки нервного гребня проявляют способность формировать закладки (например, хрящи), которые в других случаях возникают из мезодермы.

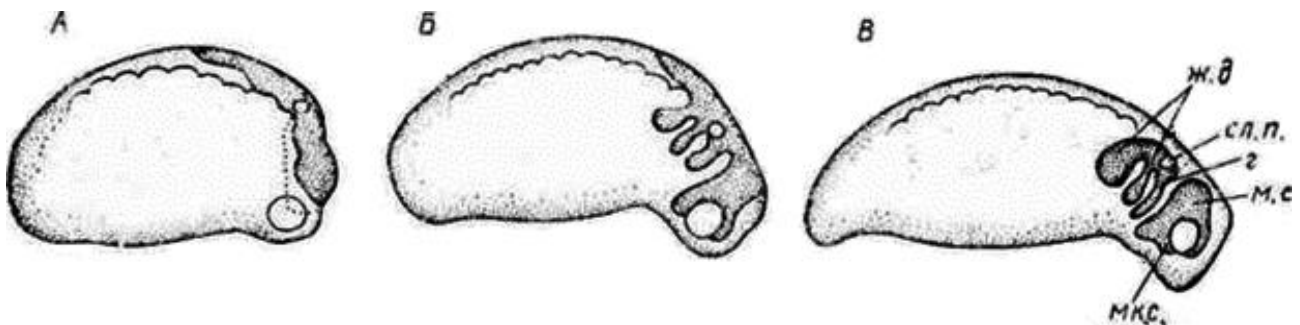


Рис 98. Последовательные стадии (А–В) миграции клеток нервного гребня (заштрихован) у зародышей саламандры (по: Балинский, 1975): ж.д. – жаберные дуги; г – подязычный хрящ; м.с. – мандибулярные; мк.с. – максиллярные скопления клеток нервного гребня; сл.п. – слуховой пузырёк

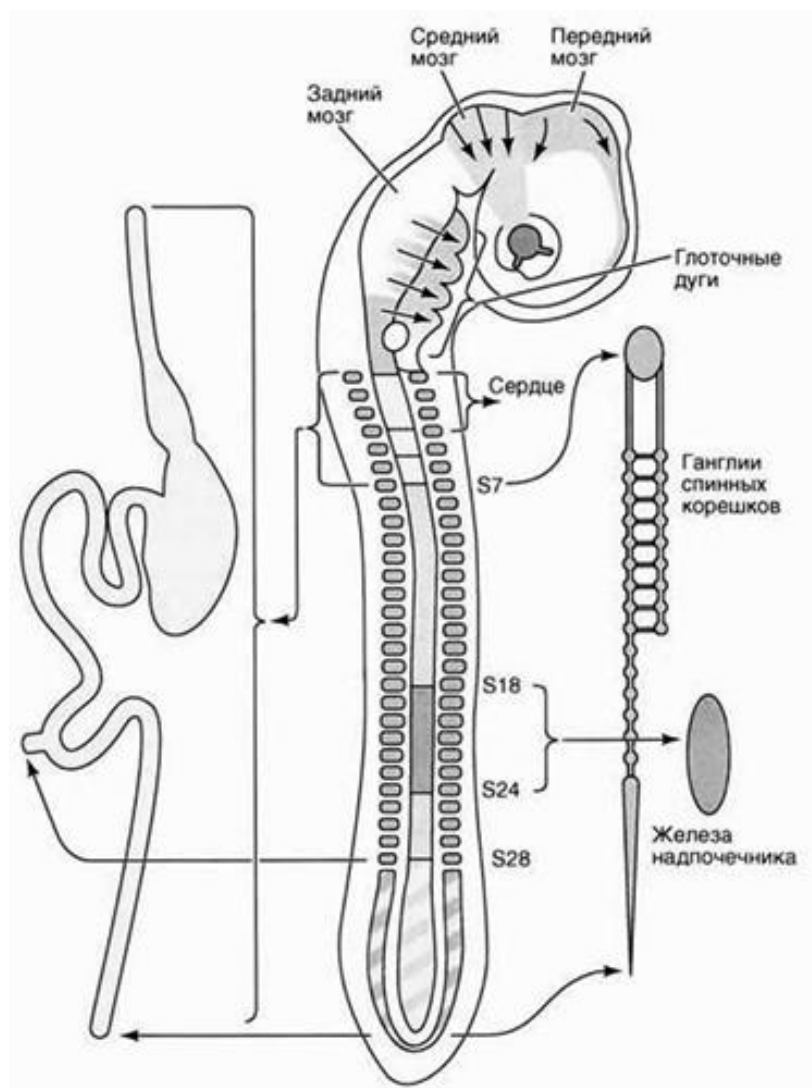


Рис. 99. Отделы нервного гребня (по: Le Douarin, 1982). Черепной нервный гребень мигрирует в глоточные дуги и лицо, где формирует кости и хрящ лица и шеи; также он даёт пигментные клетки и черепные нервы. Шейный нервный гребень (располагающийся вблизи сомитов 1–7) и крестцовый нервный гребень (позади сомита 28) формируют парасимпатические нервы кишки. Клетки сердечного нервного гребня появляются на уровне сомитов 1–3, они играют ключевую роль в разделе аорты и легочной артерии. Клетки нервного гребня туловища (примерно от уровня сомита 6 назад, включая хвост) дают симпатические нейроны, а часть из них (на уровне сомитов 18–24) формирует хромоаффинную ткань надпочечников

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.

1.4. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА

Этот весьма специфический процесс, происходящий у животных всех систематических групп, достоин, по всей видимости, особого рассмотрения.

В первой части настоящего пособия довольно подробно обсуждался феномен полового размножения. В данной главе мы вновь вернёмся к его наиболее сложной, распространённой и наименее понятной форме – гетерогамии. Точнее, к явлению полового диморфизма, сексуальности. Но уже не с точки зрения воспроизводства как такового, а с точки зрения формирования организма.

Под признаками пола особи понимается *совокупность морфологических, физиологических и поведенческих приспособлений, обеспечивающих оплодотворение*. Таковыми являются наличие определённого типа гонад, органов, обеспечивающих поддержание жизнеспособности, а затем и выведение половых клеток из организма, а также вторичные половые признаки, особенности голоса, поведения и др. Своеобразие половых признаков, отличающих их от всех остальных признаков организма, состоит в их альтернативном характере, т. е. они могут иметь черты, типичные либо для мужского, либо для женского организма. То есть всегда в развитии организма имеются, по крайней мере, две программы дифференциации и морфогенеза, включение которых обеспечивается альтернативными сигналами.

Из сказанного видно, что проблема определения пола в онтогенезе многогранна, поскольку его детерминация затрагивает разные уровни организации особи и осуществляется на разных стадиях онтогенеза, а значит, обеспечивается многообразными механизмами.

История попыток понимания причин, обуславливающих выбор альтернативы принадлежности к тому или иному полу, длинна. Поворотным пунктом в понимании процессов детерминации пола стало доказательство существования у животных половых хромосом, утвердившее представление о генетической предопределённости этого процесса. Тем не менее расшифровка конкретных молекулярных механизмов определения пола оказалась весьма непростой задачей. В настоящее время сравнительно полное представление об этих процессах получено в отношении сравнительно небольшого числа объектов, среди которых следует назвать прежде всего дрозофилу, нематоду *Caenorhabditis elegans* и ряд представителей высших млекопитающих, включая человека, и некоторые другие, т. е. объекты с относительно хорошо изученной генетикой.

Эти исследования показали существование разнообразных генетических систем, которые под действием инициирующего сигнала включают процессы дифференциации пола, обеспечивая формирование всех структур, необходимых для репродукции животных.

В научной и учебной литературе часто говорят о генотипической детерминации пола, осуществляемой особыми *генетическими* системами, противопоставляя ей *фенотипическую* детерминацию пола, при которой обнаруживается зависимость развития половых признаков от факторов внешней среды. Само по себе такое подразделение не вызывает возражений, если при этом есть ясное

понимание того, что *в обоих случаях* детерминация пола происходит *при непосредственном участии генома*. При фенотипическом определении пола именно геном воспринимает некоторые факторы среды в качестве сигналов, которые инициируют активацию генетических программ, управляющих процессами.

Конкретные механизмы определения пола различны. Оно может осуществляться как с помощью половых хромосом (XY, ZW, X0), так и без них, с помощью доминантных детерминаторов пола – аутосом. Известен механизм детерминации пола, связанный с ploидностью зиготы и др. Рассмотрим некоторые из них.

1.4.1. Механизмы детерминации пола с помощью половых хромосом

По всей видимости, половые хромосомы в эволюции возникали многократно и независимо в разных группах животных. Например, X-хромосома дрозофилы и X-хромосома мыши в генетическом плане ничего общего между собой не имеют. Их идентичное наименование лишь указывает на то, что эти хромосомы характерны для гомогаметного *женского* пола. Равным образом негомологичные Z-хромосомы бабочек и птиц обозначаются одним и тем же символом только потому, что и в том и в другом случае они имеются у *гомогаметного мужского* пола.

Как полагают, процессы обособления и дифференциации половых хромосом становятся возможными в тех случаях, когда в ходе эволюции той или иной группы животных в одной из пар гомологичных аутосом возникают механизмы, ограничивающие кроссинговер. Как правило, гетероморфные половые хромосомы появляются в эволюционно продвинутых группах. Например, у змей становление W- и Z-хромосом хорошо прослеживается в эволюционном ряду удавы – ужи – гадюки. У наиболее примитивных удавов с их рудиментами тазовых костей и задних конечностей для большинства видов характерна гомоморфия хромосом. У большинства ужей половые хромосомы ZW-типа гетероморфны, но обычно имеют одинаковую длину и различаются лишь размерами плеч. У более высокоорганизованных гадюк Z- и W-хромосомы чётко различаются своими неодинаковыми размерами. Аналогичная картина наблюдается и у птиц. Если у большинства видов Z и W гетероморфны (крупная Z и мелкая W), то в древней группе бескилевых птиц эти хромосомы гомоморфны. Но хромосомное определение пола может реализоваться и у животных, которые не имеют особых половых хромосом.

1.4.2. Молекулярно-генетические аспекты детерминация пола у дрозофилы (X:A-механизм)

Скрещивая триплоидных самок дрозофилы с диплоидными самцами, К. Бриджес (1891–1970) в 1920-х гг. получил мух с разным числом половых хромосом и аутосом (рис. 100).

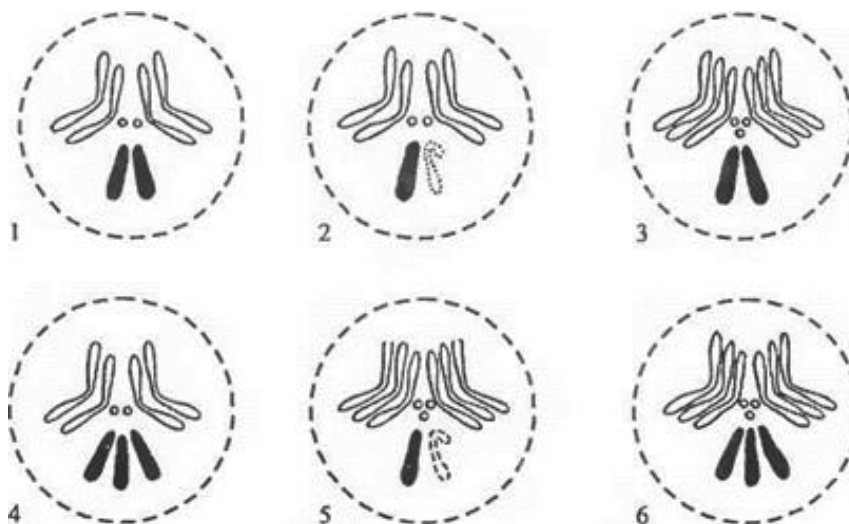


Рис. 100. Соотношение числа X-хромосом и аутосом у дрозофил разной плоидности (по: Дубинин, 1970): 1 – диплоидная самка; 2 – диплоидный самец; 3 – интерсекс; 4 – «сверхсамка»; 5 – «сверхсамец»; 6 – триплоидная самка. X-хромосома выделена чёрным цветом; аутосомы не окрашены; Y-хромосома показана пунктиром

При этом оказалось, что пол потомков коррелирован с половым индексом (IP), т. е. с отношением числа X-хромосом к числу наборов аутосом ($IP = NX/SA$, где NX – число X-хромосом, а SA – число наборов аутосом). При индексе, равном или превышающем единицу, особи были женского пола. При индексе, равном или меньшем 0,5, особи были мужского пола (табл. 1). Промежуточные значения между 1 и 0,5 были характерны для интерсексов, которые обладают признаками и женского, и мужского пола.

Таблица 1. Половой индекс *Drosophila melanogaster*, ♂ XY, ♀ XX (по: Дондуа, 2005)

| Пол | Плоидность | Структура генома | Индекс X:A $IP = NX/SA$ |
|---------|---------------|------------------|----------------------------|
| Мужской | Диплоидные | XY, 2A | 0,5 |
| | | X0, 2 A | 0,5 |
| Женский | Диплоидные | XX, 2A | 1,0 |
| | Триплоидные | XXX, 3A | 1,0 |
| | Тетраплоидные | XXXX, 4A | 1,0 |

Полученный результат, свидетельствующий о том, что направление дифференциации пола зависит от соотношения числа X-хромосом и аутосом, открыл путь для расшифровки механизмов, контролирующих этот процесс. Оказалось, что Y-хромосома у дрозофилы не связана с детерминацией пола. Жи-

вотные с генотипом $X,0$, у которых половой индекс не превышает 0,5, дифференцировались как самцы. Однако эти самцы стерильны, поскольку без Y -хромосомы сперматогенез не происходит. Данные об определении пола в соответствии с половым индексом обнаруживают условность понятия «половая хромосома» и подчёркивают важность для детерминации пола генов *аутосом*. Важной особенностью определения пола у дрозофилы и, по-видимому, у других насекомых является автономный, «клеточный» уровень решения проблемы.

Исследования показали, что корреляция полового индекса с полом определяется соотношением *генопродуктов* – белков, экспрессия которых контролируется генами X -хромосомы и генами аутосом. Первые иногда называют генами числителя, или генами-нумераторами, вторые – генами знаменателя, или генами-деноминаторами.

Механизм детерминации женского и мужского пола у дрозофилы основан на альтернативном сплайсинге трёх генов – *sexlethal*, *transformer* и *doublesex*, которые образуют иерархическую цепочку. Транскрипционная активность каждого из этих генов благодаря альтернативному сплайсингу может реализоваться в синтезе двух различных белков, один из которых обеспечивает развитие по женскому пути, а другой – по мужскому.

1.4.3. Молекулярно-генетические аспекты детерминации пола у нематоды *Caenorhabditis elegans* ($X,0$ -механизм)

У *C. elegans* особи обычно представлены двумя формами: самцами и гермафродитами, хотя у близких ему видов имеются не гермафродиты, а самки.

Дигаметными являются особи *мужского пола* с одной половой хромосомой ($X0$). В геноме *гермафродитных* особей имеются *две X-хромосомы*.

Гермафродитизм *C. elegans* последовательный: в качестве самцов особи XX выступают на стадии личинки. По мере развития такие особи превращаются в самок. Оказалось, что одна X -хромосома в расчёте на диплоидный геном недостаточна для формирования женской гонады и иных женских репродуктивных органов. Наличие двух X -хромосом создаёт предпосылки развития женского фенотипа, не препятствуя, однако, развитию семенника, что, возможно, обусловлено особыми механизмами инактивации одной из X -хромосом на ранних стадиях развития. Поскольку у гермафродитных особей все спермии имеют X -хромосому, при самооплодотворении образуются потомки с генотипом XX , т. е. исключительно гермафродиты. После спаривания самцов ($X0$) и гермафродитных самок (XX) соотношение мужских особей (M) и гермафродитов ($\Gamma\phi$) среди потомков, как и следует ожидать, $M : \Gamma\phi = 1:1$.

Поскольку при половом индексе $X/A=1$ образуются гермафродиты, а при $X/A=0,5$ – самцы, очевидно, что у *C. elegans* должны существовать гены-нумераторы, активные в X -хромосоме.

Действительно, было выявлено несколько генов-регуляторов первого элемента каскада, причем 16 таких генов находятся в аутосомах, а два в X -хромосоме. Своеобразие механизма детерминации пола у *C. elegans* состоит,

таким образом, в том, что в его основе лежит принцип чередующейся активности генов, которые составляют регуляторный каскад.

Некоторые черты механизма определения пола у *C. elegans* напоминают организацию этого процесса у дрозофилы. Прежде всего, нельзя не отметить целлюлярный характер этой детерминации: в каждой клетке нематоды имеется всё необходимое для автономного решения проблемы. Сходство есть и в наличии молекулярного механизма, «считающего» число X-хромосом. Очевидны, вместе с тем, и существенные различия. Это касается прежде всего молекулярно-биологической природы механизма детерминации пола. Если у дрозофилы имеется каскад альтернативных сплайсингов иРНК, то у *C. elegans* совершенно иные механизмы регуляции активности генов. У дрозофилы происходит последовательная активация генов каскада, у *C. elegans* – последовательное их ингибирование.

1.4.4. Молекулярно-генетические аспекты детерминации пола у млекопитающих (X, Y-механизм)

По всей видимости, половые X- и Y-хромосомы млекопитающих возникли из пары идентичных аутосом примерно 240–300 млн лет тому назад, после обособления эволюционной ветви, ведущей к млекопитающим. Свидетельством общности происхождения этих хромосом служат 19 сохранившихся до наших дней общих для X- и Y-хромосом анцестральных генов.

Расшифровка молекулярных механизмов детерминации пола у млекопитающих по существу началась в конце 1950-х гг., когда стало очевидно, что у высших млекопитающих в детерминации мужского пола решающую роль играет Y-хромосома. В пользу представления о том, что в Y-хромосоме сосредоточены гены, детерминирующие мужской пол, говорили многие факты. Например, в отсутствие Y-хромосомы (X0 генотип) всегда развивался женский фенотип; при наличии Y-хромосомы даже существенное увеличение числа X-хромосом (48, XXXY) не нарушало развития особи мужского пола. Сложилось представление о том, что в Y-хромосоме млекопитающих имеется особый ген, наличие которого предопределяет развитие семенника. Дифференциация последнего связана с выработкой гормонального сигнала, способствующего развитию мужского фенотипа. С этой точки зрения, детерминация развития семенника представляет собой *первичное* определение пола, тогда как формирование мужского фенотипа под влиянием гормональных сигналов составляет *вторичное* определение пола.

Участие гормонов в детерминации пола у позвоночных животных постулировалось уже давно. Эксперименты, выполненные в 1910–1920-х гг., не оставляли сомнений в том, что при кастрации взрослых крыс и морских свинок происходит существенное изменение фенотипа животного, которое ещё более усиливалось при трансплантации половых желез противоположного пола. При кастрации мужских особей и трансплантации им яичника наблюдали феминизацию животного. При кастрации женских особей и трансплантации им семенника происходила маскулинизация.

Опыты по кастрации зародышей млекопитающих показали, что удаление яичника у особей женского пола не вызывает существенных изменений: как и в норме, у них происходит дегенерация вольфовых протоков, преобразование мюллеровых протоков в яйцеводы; формирование матки (рис. 101). Наоборот, удаление семенника вызывает инверсию дифференциации, связанную с тем, что после такой операции вольфовы протоки дегенерируют, тогда как мюллеровы протоки развивались, образуя женские половые органы. При пересадке семенника кастрированным зародышам с мужским генотипом развитие мужского фенотипа восстанавливалось. Более того, трансплантация семенника кастрированным и даже нормальным зародышам женской природы вызывала атрофию мюллеровых протоков и формирование фенотипических самцов.

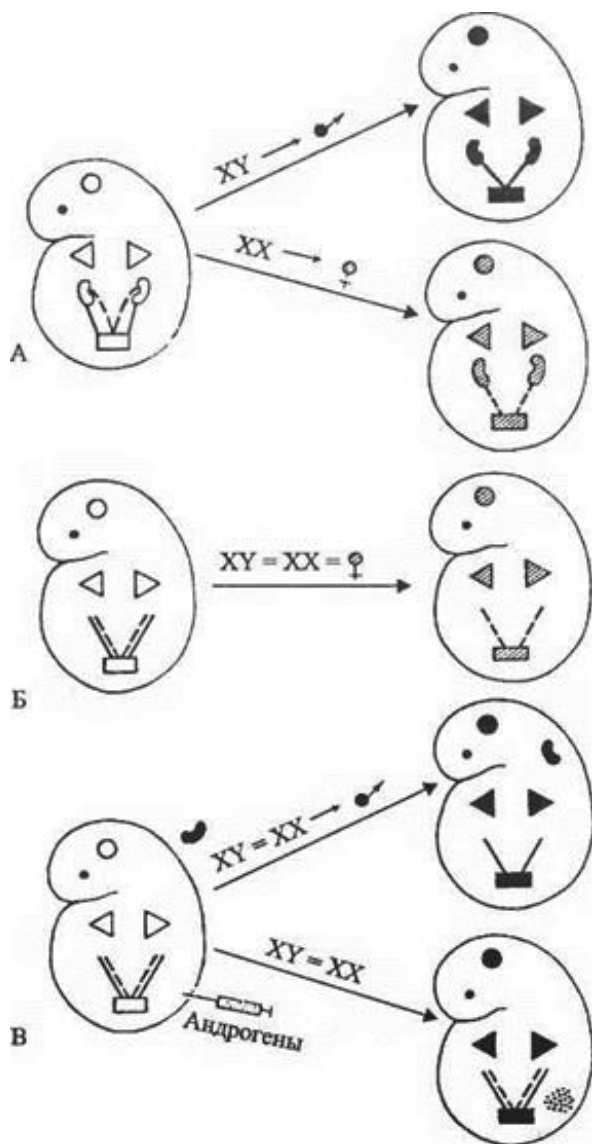


Рис. 101. Зависимость детерминации пола от наличия мужских половых гормонов (по: Левина, 1974): А – нормальное развитие; Б – кастрация; В – кастрация с последующей трансплантацией семенников или инъекцией андрогена. Чёрным цветом обозначены органы зародышей мужского пола, штриховкой – женского; светлым показаны органы на индифферентной стадии; бобовидная структура – гонады; кружок – центр гонадотропной секреции; треугольник – молочная железа; прямоугольник – органы уrogenитального синуса и гениталии; сплошные линии – вольфов проток; штриховые линии – мюллеров проток

Зависимость дифференциации вольфовых протоков от гормональных факторов исследована в условиях органной культуры *in vitro*. Вольфовы протоки крысы культивировали: 1) на обычной среде; 2) на среде, содержащей экстракт из семенника; 3) на среде с добавлением андрогенов и, наконец, 4) на среде, содержащей экстракт из яичника. Вольфовы протоки дифференцировались только во втором и третьем вариантах, т. е. лишь в тех случаях, когда в культуральной среде имелись мужские половые гормоны. Таким образом,

судьба вольфовых протоков зависит не от кариотипа культивируемого органа, а от вещества, синтезируемого в семеннике (а именно от тестостерона).

При исследовании развития мюллеровых протоков оказалось, что они закладываются у зародышей *и мужской, и женской* природы, имеющих соответственно XY- и XX-половые хромосомы. Однако у XY-зародышей эти протоки дегенерируют вскоре после закладки семенника. Они развиваются у зародышей XX, а также у кастратов. Изучение развития мюллеровых протоков *in vitro* по-

казало, что они хорошо развиваются в среде без гормонов, индифферентны к андрогенам, но не могут развиваться в присутствии семенника, что указывает на то, что семенник служит источником не только тестостерона, но и специфического антимюллеровского фактора.

С учётом данных о роли гормонов семенника в развитии признаков пола можно выделить три основных этапа детерминации пола у высших (плацентарных) млекопитающих:

- а) закладка индифферентной гонады;
- б) детерминация пола гонады и её первичная дифференциация;
- в) гормонозависимая фаза дифференциации пола.

У сумчатых механизм детерминации пола заметно отличается от описанного. У животных этой группы некоторые признаки полового диморфизма появляются на стадиях, предшествующих дифференциации гонад и соответственно появлению гормонального сигнала. Так, у валлаби образование семенников начинается только после рождения – на 3-й день развития в сумке, тогда как зачаток мошонки закладывается и формируется ещё в период эмбрионального развития. Зачатки молочных желёз у зародышей генотипически женского пола также образуются задолго до рождения. Интересно, что развитие этих органов не чувствительно к гормональным воздействиям. Так, если новорожденным женского пола инъектировать тестостерон, то мошонка (scrotum) не развивается, а имеющиеся зачатки молочных желёз не резорбируются. Аналогично, инъекция женского полового гормона эстрадиола новорожденным мужской природы не ингибирует развития scrotum и не стимулирует развития молочной железы.

С учётом этих данных нельзя исключить, что представление о трехэтапной детерминации пола у плацентарных млекопитающих является известным упрощением реальной ситуации. Действительно, имеются свидетельства того, что некоторые признаки полового диморфизма зародышей *Eutheria* появляются на доимплантационных стадиях, т. е. на стадиях, предшествующих *гистологической* дифференциации семенников. Возможно, что так же, как и у сумчатых, некоторые черты полового диморфизма зародышей определяются непосредственно генотипически, а не опосредованно гормональными сигналами. Известно, например, что предимплантационные зародыши мужской природы обычно растут быстрее, чем XX-зародыши; есть указания на антигенные различия XX и XY предимплантационных зародышей.

В своё время настоящей сенсацией стало открытие у утконоса десяти половых хромосом: в геноме самцов оказалось пять X- и пять Y-хромосом, тогда как у самок – десять X-хромосом. Чем обусловлена эта множественность половых хромосом утконоса и как обеспечивается сегрегация половых хромосом в мейозе при формировании гетерогаметных сперматид, содержащих пять X- или пять Y-хромосом, выяснить ещё предстоит.

1.4.5. Детерминация пола у птиц (ZW-механизм)

Птицы имеют *гетерогаметный женский* пол, и в соответствии с этим их половые хромосомы обозначаются символами Z и W. Самцы гомогаметны (ZZ).

При такой структуре генома возможны, по крайней мере, две принципиально различные схемы детерминации пола:

- а) «количественная» и
- б) «качественная».

В первом случае можно предположить, что детерминация мужского пола возможна при наличии достаточного количества генопродуктов, связанных с Z-хромосомой, во втором – можно допустить, что W-хромосома несёт ген, который служит ключевым для детерминации женского пола. Прямое решение этой дилеммы оказалось невозможным, поскольку у птиц не удалось получить анеуплоидов по половым хромосомам типа ZZW и Z0.

1.4.6. Детерминация пола у тутового шелкопряда *Bombyx mori* (Z W-механизм)

Выдающимся российским эмбриологом и генетиком Б. Л. Астауровым были получены и подробно изучены разнообразные формы тутового шелкопряда с разным количеством половых хромосом (табл. 2). Оказалось, что развитие самок независимо от пloidности происходит лишь в тех случаях, когда в геноме имеется хотя бы одна W-хромосома. Б. Л. Астауров предположил, что W-хромосома тутового шелкопряда содержит доминантные гены-детерминаторы женского пола. Аналогичный механизм предполагается и у непарного шелкопряда *Lymantria dispar*.

Таблица 2. Половой индекс у тутового шелкопряда *Bombyx mori*, ♂ZZ, ♂ZW (по: Астауров, 1966)

| Пол | Пloidность | Структура генома | Индекс Z:A |
|-------|---------------|------------------|------------|
| Самцы | Диплоидные | ZZ, 2A | 1,0 |
| | Триплоидные | ZZZ, 3A | 1,0 |
| | Тетраплоидные | ZZZZ, 4A | 1,0 |
| Самки | Диплоидные | ZW, 2A | 0,5 |
| | Триплоидные | ZZW, 3A | 0,67 |
| | | ZWW, 3A | 0,33 |
| | Тетраплоидные | ZZZW, 4A | 0,75 |
| | | ZZWW, 4A | 0,5 |

Понимание цитогенетики детерминации пола стало более полным после экспериментов Б. Л. Астаурова по управлению соотношением полов. Помимо теоретического интереса эти исследования, выполненные на шелковичном черве, имели практический смысл, так как шёлконосность у самцов примерно на 25–30% выше, чем у самок.

1.4.7. Детерминация пола без участия половых хромосом

По всей видимости, гетерохромосомный тип детерминации пола, разнообразные молекулярно-генетические механизмы которого изучены у немногих видов животных, широко распространён в природе. Одно из его преимуществ состоит в поддержании *амфогении* – равного численного соотношения особей разного пола в популяции. Однако амфогенией не исчерпывается все многообразие этого явления.

Так, в некоторых случаях наблюдается *арреногения* – развитие в потомстве особей лишь *мужского* пола, что может быть обусловлено, например, сцепленным с полом летальным фактором, при наличии которого зародыши женского пола элиминируются. Аналогично в потомстве могут возникать исключительно женские особи – так называемая *телигения*. Причины смещения количественного соотношения особей разного пола в потомстве далеко не раскрыты. Известны случаи, когда соотношение мужских и женских особей в потомстве зависит от того или иного *сочетания родительских пар*. Так, например, у полихеты *Nerilla antennata* существует сложная система родительских пар: есть пары *амфогенные*, в потомстве которых имеются и мужские, и женские особи; есть *семителигенные* пары, дающие в основном самок, и, наконец, есть *арреногенные* пары, в потомстве которых преобладают мужские особи. Можно предполагать, что в этих случаях детерминация пола происходит без участия особых половых хромосом. Особенности детерминации пола у некоторых аннелид, насекомых и других организмов дают основания для признания модели с участием в этом процессе *множественных аллелей* аутосом.

1.4.8. Гаплодиплоидная детерминация пола

Уже давно было замечено, что у многих перепончатокрылых (муравьи, пчёлы, осы) детерминация пола связана с пloidностью: самки обычно развиваются из диплоидных зародышей, самцы – из гаплоидных (рис.102). Например, у медоносной пчелы из оплодотворённых яиц развиваются две разновидности особей женского пола – *рабочие* пчёлы, оогенез у которых подавлен, и *матки*, откладывающие яйца. Это явление обеспечивается рабочими пчёлами и маткой за счёт особого выкармливания и воспитания личинок. Из *неоплодотворенных* яиц *партеногенетически* развиваются *самцы* – трутни. Такой вид партеногенеза, при котором возникают мужские особи, носит название *аррентокического*. Исходная гаплоидность первичных половых клеток трутней обуславливает ряд особенностей сперматогенеза. В частности, в этом случае отсутствует мейотическая конъюгация хромосом и происходит только эквационное деление сперматоцитов, образующих при этом только две сперматиды. Изредка встречающийся у медоносной пчелы диплоидный партеногенез называют женским (или телитокическим), так как в этом случае образуются женские особи.

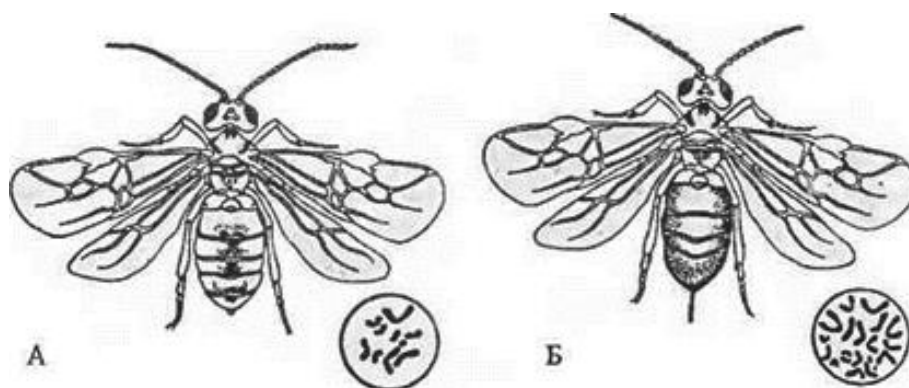


Рис. 102. Гаплодиплоидная детерминация пола у перепончатокрылого *Bracon hebetor* (по: Дубинин, 1970): А – гаплоидный самец; Б – диплоидная самка

Известны случаи, когда гаплоидизация как фактор детерминации мужского пола у перепончатокрылых возникает вследствие активной элиминации хромосом после оплодотворения. Так, у одного вида из хальцидид *Nasonia vitripennis* обнаружена передаваемая по мужской линии факультативная, т. е. не являющаяся обязательным элементом генома, хромосома PSR (paternal sex ratio). Функция этой дополнительной хромосомы состоит в элиминации отцовских хромосом: при её наличии отцовские хромосомы после оплодотворения ооцита конденсируются и затем разрушаются, а гаплоидные PSR-зародыши развиваются как мужские особи. Утрата отцовского генома у некоторых насекомых, в том числе у *Nasonia*, происходит под влиянием симбиотических риккетсиеподобных микроорганизмов из рода *Wolbachia*.

Диплоидный женский партеногенез встречается у многих животных как обязательный элемент сложного цикла, обеспечивающий быстрое возрастание числа самок в популяции. Диплоидность при этом поддерживается либо за счёт выпадения редукционного деления (*амейотический* партеногенез), либо (реже) за счёт восстановления диплоидного числа хромосом путём воссоединения хромосом женского пронуклеуса и сливающегося с ним направительного тельца (*амфимиктический* партеногенез) (рис. 103). Нетрудно заметить, что диплоидное партеногенетическое развитие ведёт к возникновению особей женского пола также и в случае гетерохромосомного механизма определения пола независимо от того, является гетерогаметным женский или мужской пол.

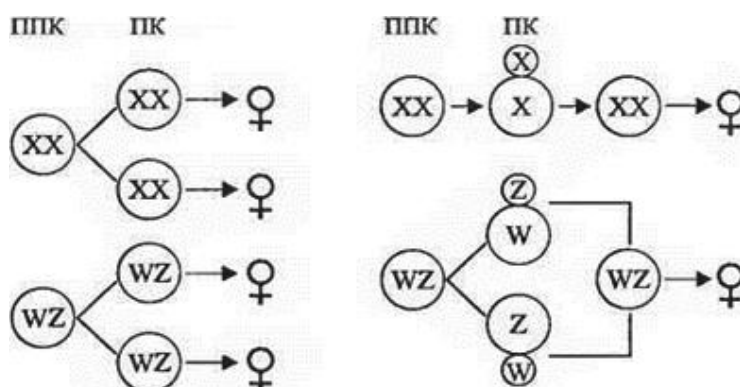


Рис. 103. Телитокия, наблюдаемая при партеногенезе яиц с гетерогаметным мужским (верхний ряд) или женским (нижний ряд) полом (по: Дондуа, 2005). Объяснения в тексте

1.4.9. Прогамное определение пола

Итак, *генетический* пол особи, как правило, предопределяется:

а) при мужской гетерогаметии – после оплодотворения,

б) а в случае женской гетерогаметии уже в момент редукционного деления ооцита.

Однако известны случаи, когда образуются «женские» и «мужские» ооциты у животных с мужской гетерогаметией (самцы XY, самки XX). В этом случае говорят о *прогамном* определении пола. Оно описано, например, у архианнелиды *Dinophilus gyrociliatus*, для которой характерен резкий половой диморфизм: если самки этих червей достигают в длину 1 мм, то их самцы не превышают 50 мкм. Самки производят два типа яиц: крупные, из которых впоследствии развиваются особи женского пола, и мелкие, предназначенные для формирования самцов, имеющих, как полагают, одну непарную хромосому (рис. 104).

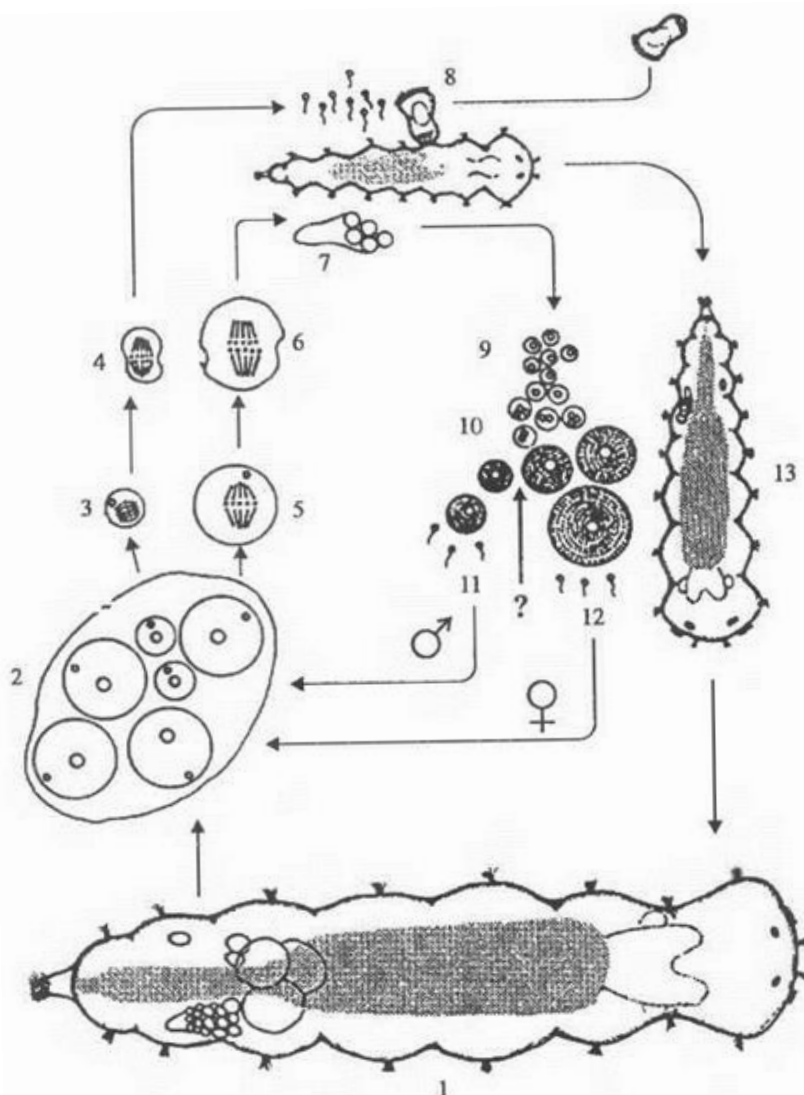


Рис. 104. Прогамное определение пола у *Dinophilus gyrociliatus* (по: Pfannenstiel, 1984):

1 – взрослая женская особь; 2 – кокон с яйцами двух типов; 3 – зигота мужской линии; 4 – начало дробления; 5 – зигота женской линии; 6 – начало дробления; 7 – формирование гоний в женской особи; 8 – копулирующий микроскопический самец; 9 – гонии; 10 – ооциты; 11 – мелкие ооциты; 12 – крупные ооциты на стадии вителлогенеза; 13 – молодая самка

Прогамное определение пола характерно для некоторых тлей. Например, у филлоксеры из зимующего оплодотворенного яйца развивается бескрылая самка-основательница, которая размножается путём диплоидного партеногенеза, обусловленного выпадением редукционного деления мейоза. В определенный момент партеногенетического цикла возникают крылатые особи – полоноски. Последние представлены двумя формами: одни особи производят яйца крупных размеров («женские»), из которых партеногенетическим путем развиваются самки, а другие образуют более мелкие «мужские» яйца, из которых также партеногенетически развиваются самцы. Как показал Т. Морган ещё в 1909 г., «женские» и «мужские» яйца диплоидны; но «женские» имеют три пары хромосом, а «мужские» – на одну хромосому меньше. В процессе оогенеза у производящих «мужские» яйца полоносок одна из X-хромосом утрачивается. Эти яйца при созревании выделяют лишь одно направительное тельце и остаются диплоидными. В результате партеногенеза теперь уже образуются половые особи, у которых гаметогенез сопровождается обычной редукцией числа хромосом и завершается формированием гаплоидных мужских и женских гамет. У самцов (X_0) образуются два типа сперматозоидов. Однако, как полагают, мужские гаметы, лишённые X-хромосомы, погибают, так что в оплодотворении участвует лишь один тип спермиев ($2A, X$), которые, оплодотворяя яйца ($2A, X$), дают начало зимующей диплоидной форме – самке-основательнице ($4A, XX$).

Таким образом, у самок тлей с хромосомным набором, характерным для гомогаметии, тем не менее, возможно образование двух разных типов женских гамет путём элиминации одной из половых хромосом. В отличие от истинной гетерогаметии, при которой разные типы гамет образуются всеми самками, у тлей наблюдается специализация самок, производящих тот или иной тип ооцитов.

1.4.10. Фенотипическое определение пола

У некоторых животных детерминация пола обнаруживает видимую зависимость от внешней среды, например, от температуры или от каких-то иных факторов. Ранее этот зависимый от факторов среды фенотипический тип детерминации пола противопоставляли генотипическому, независимому от среды. Как уже отмечалось выше, в настоящее время очевидно, что это противопоставление не вполне корректно, так как действие факторов среды неизбежно опосредуется механизмами генетического контроля развития.

Классическим примером фенотипического определения пола может служить развитие эхиурид *Bonellia viridis*, которые являются *гонохористами*, с ярко выраженным половым диморфизмом. Если самки достигают длины до 10 см и имеют длинный (до 1 м) хоботок, то самцы не превышают 1–2 мм, живут в матке самки и служат своеобразными «живыми семяприёмниками».

У личинок пол не детерминирован; определение пола происходит лишь на 8–10-й день после вылупления. При развитии личинок в отсутствие контакта с самками около 80% личинок превращается в женские особи и лишь 3% становятся самцами. Остальные личинки дают интерсексов или погибают. Если же личинки развиваются в присутствии самок, то они прикрепляются к телу самки и в этом случае до 75% потомков развиваются как самцы и лишь 15% как самки (рис. 105).

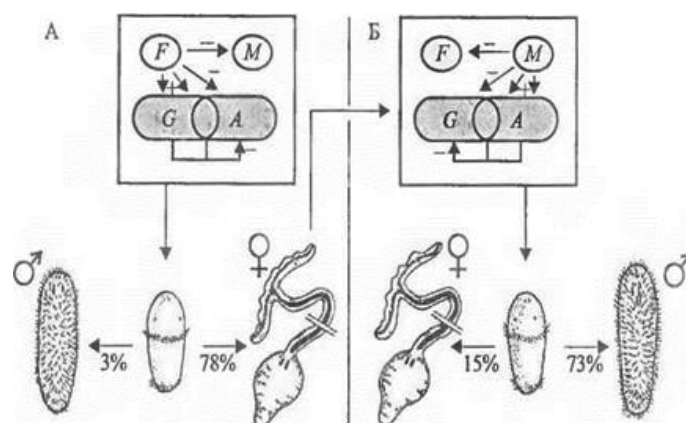


Рис. 105. Детерминация пола у эхиуриды *Bonellia viridis* (по: Pfannenstiel, 1984): А – развитие личинок в отсутствии самок в подавляющем большинстве случаев происходит в направлении формирования особей женского пола; Б – при наличии самок выделяемый ими маскулинизирующий фактор сдвигает программу развития в сторону формирования мужского фенотипа

У бонеллии характер соотношения особей разного пола служит указанием, по-видимому, на отсутствие особых половых хромосом. Вероятно, у этих животных имеет место *полифакториальная* детерминация пола, при которой существует множество *феминизирующих* (F-) и *маскулинизирующих* (M-) генов, разбросанных по разным хромосомам. Маскулинизирующий фактор самки является мощным репрессором F-генов, в условиях их подавления проявляется активность M-генов.

Среди позвоночных фенотипическое определение пола характерно для многих пресмыкающихся. Например, у некоторых (*Agama agama*, *Aligator mississippiensis*, *Trachemys scripta*) при повышении температуры, при которой происходит развитие яиц, резко снижается процент самок в потомстве; у многих черепах (*Emys orbicularis*, *Testudo graeca*), наоборот, с повышением температуры процент самок в потомстве резко возрастает (рис. 106). У некоторых видов наблюдается более сложная зависимость: при относительно низкой и относительно высокой температуре развиваются самки, тогда как при промежуточной температуре развиваются мужские особи.

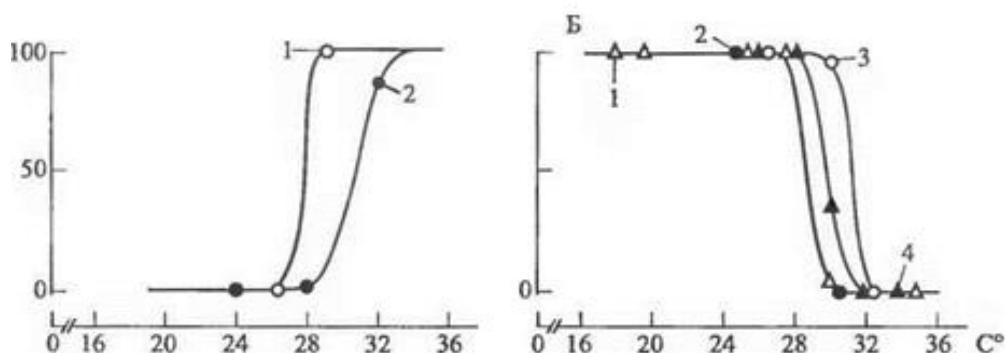


Рис. 106. Фенотипическое определение пола у рептилий (по: Дондуа, 2005): А – зависимость детерминации пола от температуры среды у ящериц *Agama agama* (1) и *Eublepharis macularius* (2); Б – то же у черепах *Eknys orbicularis* (1), *Graptemys* и *Chrysemys* (2), *Testudo graeca* (3), *Caretta caretta* (4). По оси ординат – % особей мужского пола

Чувствительная к температуре стадия развития приходится на период, предшествующий половой дифференциации гонад. Детерминация пола становится необратимой после возникновения различий между женскими и мужскими гонадами. В настоящее время установлено, что феминизирующее действие температурного фактора связано с активацией экспрессии гена ароматазы; появление последней способствует переключению биосинтеза на формирование женских половых гормонов, в частности эстрадиола.

Таким образом, у рептилий, как и у эхиурид, генетический механизм определения пола обусловлен дифференциальной активностью генов *исходно генетически бисексуальных* зародышей.

Очень сложная картина формирования половой структуры наблюдается у рыб, у которых типы репродукции и генетические механизмы определения пола очень разнообразны.

Многие виды рыб являются конститутивными или факультативными гермафродитами. У гонохорических видов выявлены разнообразные варианты механизма определения пола. У одних видов рыб гетерогаметны самцы, у других – самки; даже при наличии половых хромосом на определение пола существенное влияние могут оказывать аутосомные локусы. Половые хромосомы могут отсутствовать вовсе, и в этом случае обнаруживается многолокусное определение пола; может быть несколько половых хромосом и даже несколько пар половых хромосом; у некоторых видов рыб пол может определяться температурой, социальным поведением или другими факторами, в частности рН среды.

2. МЕХАНИЗМЫ ОНТОГЕНЕЗА МНОГОКЛЕТОЧНОГО ОРГАНИЗМА

2.1. РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА КАК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЙ

Как видно из описанных разнообразных явлений и процессов, развитие многоклеточного организма по сути дела представляет собой последовательность дифференциаций – возникновение из единого источника всё более многообразных частей. Таким образом, исследование, понимание процессов дифференциации является одной из главных задач биологии развития.

Целенаправленное изучение этих вопросов началось ещё в конце XIX в. И сделано достаточно много. Однако целостной картины этих процессов всё ещё нет.

2.1.1. Постановка проблемы, методы

Итак, в ходе онтогенеза многоклеточного животного:

- 1) образуются многочисленные клетки зародыша,
- 2) которые в строго определённое время
- 3) и в определённом месте
- 4) превращаются в определённые типы дифференцированных клеток. Которые, в свою очередь:
- 5) в строго определённом месте
- 6) формируют весьма сложные структуры
- 7) заданной формы
- 8) и размеров.

Каковы механизмы этих процессов? Этот вопрос – один из самых важных в эмбриологии, да и один из важнейших в современной биологии – формулируется как *вопрос о факторах, причинах определения судьбы эмбриональных клеток и частей зародыша*. (Под судьбой в наиболее общем смысле понимают всю совокупность изменений, которые произойдут с данной клеткой или участком зародыша в ходе последующего развития.)

Как уже отмечалось в историческом очерке, чётко этот вопрос был поставлен *механикой развития*, возникшей, как отмечалось, в 80-х гг. XIX в. Основатель этого направления В. Ру и многие другие исследователи были убеждены, что проблема может быть исчерпывающе решена экспериментальным (каузально-аналитическим) путём. То есть путём эксперимента можно составить полный список причин, определяющих судьбу всех клеток зародыша. Такой подход соответствовал господствовавшей тогда в науке методологии однозначного детерминизма (по сути, редукционизма) (см. исторический очерк в части первой).

Забегая вперёд, отметим, что действительность оказалась сложнее, и для решения вопроса об определении судьбы эмбриональных клеток такая методология оказалась недостаточной. Тем не менее механика развития и выросшая из неё современная экспериментальная эмбриология сыграли огромную роль в расширении знаний и создании системы понятий, без которых нельзя понять факторы развития. Кроме того, в рамках этой методологии получены весьма убедительные и, что немаловажно, наглядные результаты. Поэтому далее излагаются основные выводы, вытекающие из классических работ по механике раннего развития.

2.1.2. Основные понятия

Дифференциация – понятие общенаучное. Это процесс, в результате которого *относительно одинаковое, однородное преобразуется во всё более различное, неоднородное*. В контексте рассматриваемых проблем имеются в виду какие-либо структуры, преобразующиеся в ходе *онтогенеза*.

Детерминация клеток, закладок или тканей. *Детерминация* – это процесс *определения судьбы данной части зародыша*. То есть она определяет направление дифференциации.

Соответственно, части зародыша, судьба которых ещё не определена, называются *недетерминированными*, а части с уже определённой судьбой – *детерминированными*. (Некоторые авторы выделяют ещё промежуточное состояние *лабильной детерминации*, когда судьба части определена недостаточно жёстко.)

Рассматриваемое явление – детерминация – довольно тонкое понятие. Её важнейшей особенностью является то, что *внешне* она не проявляется. *Детерминация – это стойкое внутреннее изменение* (клетки или зачатка), *ведущее к дифференциации*.

«Стойкое» означает следующее:

- 1) оно сохраняется после снятия внешнего воздействия;
- 2) сохраняется в дальнейшем, в ряду клеточных поколений.

Получил распространение и термин *коммитация* (коммитирование). 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.

Потенция некоторой части (клетки) зародыша – *это то, что она может дать при любых условиях, в том числе отличных от нормальных; это способность к дифференциации*. Иногда говорят о «*перспективных* потенциях», т. е. обо всех потенциях, которые могут при разных условиях осуществиться в будущем («*перспективный*» – тот, что в перспективе, в будущем). Напротив, то, что данная часть даёт при *нормальных* условиях, называют её *перспективным* (презюмтивным) *значением*.

Понятно, что *перспективная потенция* некоторой части зародыша не может быть уже её *перспективного значения*. Но может ли она быть существенно шире? Опыты, которые будут рассмотрены ниже, показывают, что это действительно так.

В связи с этим используются следующие термины:

- *тотипотентная* эмбриональная клетка, или закладка – та, которая может дать начало *всем* клеточным типам взрослого организма;
- *мультипотентная* – та, которая может дать начало *многим*, но не *всем* клеточным типам;
- *унипотентная* закладка или клетка обладает лишь *одним* направлением развития (она окончательно детерминирована);
- *эквипотентные* (или, чаще, *эквипотенциальные*) закладки обладают *одинаковыми* наборами потенций.

Таким образом, в этих понятиях *детерминация – это процесс ограничения перспективных потенций до перспективных значений*.

В последнее время в англоязычной литературе и вслед за ней в отечественной активно используется термин *спецификация*. Несмотря на некоторые терминологические нюансы, далее эти термины будут употребляться без дополнительных уточнений: в более «классических» материалах – «детерминация, более современных – «спецификация».

Паттерн – общий план строения организма.

2.1.3. Теория дифференциальной активности генов

Анализ разнообразных морфогенетических процессов, исследование биохимической, структурной и функциональной специализации тканей и органов позволяет утверждать, что в основе развития индивидуума, т. е. *в основе скоординированных в пространстве и времени процессов клеточной репродукции, морфогенеза и клеточной дифференциации лежит экспрессия генов.*

Напомним, что теория дифференциальной активности генов исходит из предположения, что

- а) деления клеток обычно равнонаследственны,
- б) а неэкспрессируемые гены сохраняются.

Это достигается разнообразными способами активации и репрессии генов – как *прямыми* (с помощью транскрипционных факторов), так и *опосредованными* (путём изменения структуры ДНП и укладки хроматина, а также модификации структуры ДНК).

Но при этом процессы эмбриогенеза не исчерпываются генетическим уровнем контроля. Образующиеся структуры выступают как *физические тела*, имеющие конкретное *химическое строение* с присущими им особенностями взаимодействия.

При этом некоторые синтезированные под контролем генома белки, благодаря генетически детерминированной первичной и вторичной структуре, обладают способностью к самосборке, и их конкретная судьба определяется факторами среды. Так, переход глобулярного актина в фибриллярную форму зависит от концентрации ионов водорода и от активности генома непосредственно не зависит. Имеются также многоуровневые системы взаимодействия генов, создающие предпосылки к *самоорганизации*.

Концепция дифференциальной активности генов первоначально постулировала существование прямолинейной цепи:

«цитоплазматический фактор яйца» → «ген А» →
«цитоплазматический фактор А» → «ген В» →
«цитоплазматический фактор В» → «признак».

Такое допущение неминуемо вело к строгому детерминизму, к возрождению преформизма, который не соответствовал данным экспериментальной эмбриологии, утверждавшей эпигенетический принцип развития (см. исторический очерк в части первой учебного пособия). Допущение прямолинейного каскада не оставляло места процессам самоорганизации целостной системы развивающегося зародыша. Попытки хотя бы теоретически осмыслить взаимодействие генов в процессах эмбрионального развития как обязательный фактор развития (Р. Гольдшмидт, 1878–1958) носили умозрительный характер и не могли создать надёжную основу для экспериментальной разработки проблемы.

На самом деле, скорее всего, имеется сложная система разветвлённых *сетей* взаимных влияний, система динамической настройки экспрессии генов и постепенного уточнения паттерна экспрессии. Выясняется, что *один и тот же ген* в разные периоды развития и в разных областях тела зародыша может экспрессироваться под контролем *различных транскрипционных факторов*. Ста-

новится очевидным, что, по крайней мере, в некоторых случаях экспрессия главенствующих генов подпадает под контроль генов, активность которых была инициирована.

Обнаруженные позитивные и негативные регуляторные взаимодействия между генами создают широкие возможности для процессов самоорганизации. Определённый рисунок, или паттерн экспрессии генов в пространстве, устанавливается не сразу.

После *инициации* экспрессии генов происходит постепенное *уточнение* области их активности – своего рода настройка, в ходе которой устанавливаются окончательные *границы активности* системы генов, ответственных за осуществление того или иного элемента развития. Способность к самоорганизации систем действия генов в рамках генных регуляторных сетей представляется существенной чертой механизмов управления развитием, позволяющей преодолеть противоречие между преформизмом генетических систем и эпигенетическим характером индивидуального развития.

Активность генов в эмбриональном развитии связана с решением двух основных задач.

1) *Формирование принципиального плана строения* организма, формирование *паттерна* (т. е. общего плана строения) животного. Под формированием паттерна понимается *региональная спецификация зародыша*, в ходе которой происходит *предопределение положения будущих органов*.

Экспрессия генов в этом случае создаёт в трёхмерном пространстве зародыша *позиционную информацию* (см. 2.3.5), предопределяет положение осей тела зародыша, детерминируя его переднюю и заднюю, вентральную и дорсальную, левую и правую области, независимо от того, производные каких зародышевых листков располагаются в этих зонах.

2) *Спецификация, формирование многообразия типов клеток, тканей и зачатков*, процессы цитодифференциации.

Координация формирования паттерна и процессов клеточной дифференциации создаёт предпосылки формообразования, или морфогенеза.

К сожалению, генетические системы, обеспечивающие эту координацию, исследованы в настоящее время недостаточно глубоко, что объясняется прежде всего их сложностью.

2.1.4. Механизмы регуляции активности генов

Регуляция экспрессии генов в эмбриогенезе животных имеет многоуровневый характер. Можно различать:

- а) *прямую* и
- б) *опосредованную (непрямую)* регуляцию экспрессии.

В свою очередь, прямая система регуляции, затрагивающая непосредственно гены, включает в себя:

- а) *транс-регуляторный* и
- б) *цис-регуляторный* аппараты.

Транс-регуляторный аппарат клетки понимается как набор генов, которые кодируют специфические регуляторные белки и прежде всего транскрипционные факторы.

Цис-регуляторный аппарат представлен цис-регуляторными элементами, или модулями, которые расположены в молекуле ДНК на определённом расстоянии от кодирующих областей генов или внутри них. Эти модули содержат специфические последовательности – сайты-мишени, с которыми взаимодействуют транскрипционные факторы.

Под *опосредованной* же регуляцией понимается изменение активности генов путём видоизменения структуры хроматина или ДНК.

2.1.5. Управление дифференциальной активностью генов в онтогенезе

Можно выделить два способа управления дифференциальной активностью генов в онтогенезе Metazoa:

- 1) *автономный* и
- 2) *зависимый*.

В *первом* случае дифференциальная активность генов в разных областях зародыша достигается главным образом в результате неравномерного распределения в ооците транскрипционных факторов или их иРНК, синтезированных под контролем генов материнского организма в период оогенеза – то, о чём упоминалось уже неоднократно.

В случае *зависимого* управления дифференциальной активностью генов последняя устанавливается с помощью межклеточных взаимодействий. При этом сигнальные молекулы, вырабатываемые одними клетками, взаимодействуют с рецепторами других клеток и побуждают последние специфицироваться в определенном направлении (рис. 107).

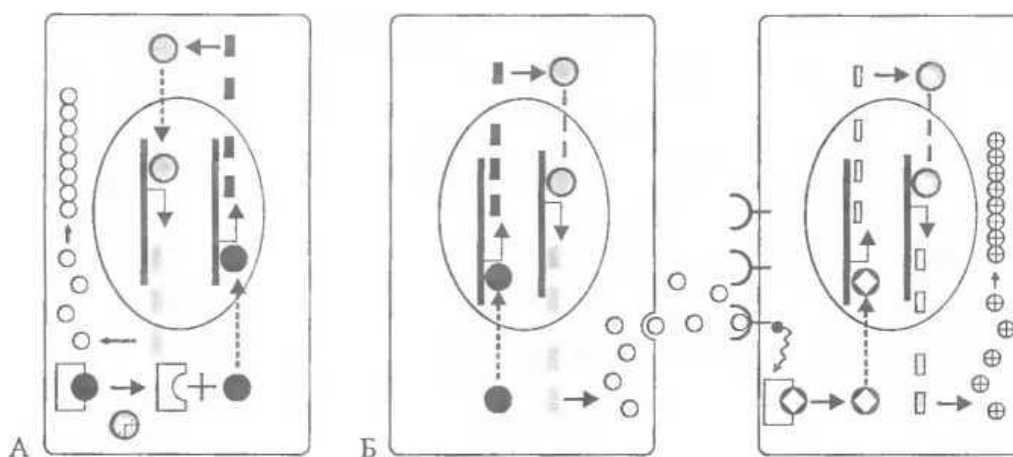


Рис. 107. Автономный (А) и зависимый (Б) типы дифференциации (по: Дондуа, 2005):

А – в цитоплазме клетки исходно имеется материнский инактивированный фактор дифференциации, часовой механизм обеспечивает его своевременную активацию и включение каскада генов, экспрессия которых определяет специфику клетки; Б – в клетке-индукторе синтезируются секретируемые белки, которые воспринимаются рецепторами соседних клеток и активируют системы проведения сигналов, ответственных за спецификацию клеток

Принцип *автономной* спецификации широко используется при формировании генерального плана строения животного, при образовании осей его тела. У многих животных автономная спецификация лежит в основе формирования и частных клеточных систем.

Хотя у представителей различных филогенетических групп удельное значение автономной и зависимой спецификации может варьировать, оба способа всегда сосуществуют у всех многоклеточных.

2.1.6. Автономная детерминация

Материнские факторы формирования осей зародыша.

При формировании общего плана строения тела, или паттерна, единое вначале пространство зародыша подразделяется на ограниченное число доменов. При этом возникают так называемые эмбриональные поля (см. 2.3.4), пространственно разделённые, хотя часто морфологически и не обособленные системы ещё не специфицированных клеток, в рамках которых идут морфогенетические процессы и цитодифференциация. Важными элементами таких эмбриональных полей, предопределяющими их анизотропность (неравномерность), служат *передне-задняя, дорсо-вентральная, проксимо-дистальная* и другие оси тела. С молекулярно-биологической точки зрения эмбриональные поля характеризуются тем или иным статусом экспрессии регуляторных генов.

Формирование паттерна состоит в том, что *в ходе развития в пространстве эмбрионального поля* происходит *изменение набора экспрессируемых регуляторных генов*. В результате чего новый регуляторный статус этих субсистем отличается от существовавшего раньше и служит основой для активации последующих программ развития.

Начальные этапы формирования паттерна часто связаны с материнскими цитоплазматическими детерминантами, а предопределение осей зародыша во многом обусловлено процессами, происходящими ещё в проэмбриональный период – во время формирования женских гамет.

2.1.6.1. Материнские факторы детерминации клеточных линий.

Автономная спецификация, обусловленная особым пространственным распределением материнских цитоплазматических факторов в яйце, обеспечивает развитие разнообразных зачатков. Определение судьбы клеток зародыша с помощью материнских факторов, содержащихся в цитоплазме ооцита, широко распространено. Классическим примером роли этих факторов может служить детерминация первичных половых клеток (см. часть первую настоящего учебного пособия).

Материнские факторы иногда обеспечивают *не спецификацию* тех или иных клеточных типов, а *управление морфогенетическими процессами*. Например, белок Хооту шпорцевой лягушки, который синтезируется в период оогенеза и сохраняется в субкортикальном слое анимального полюса ооцита. В пе-

риод дробления он попадает в презумптивные эктодермальные клетки зародыша. Поскольку Хоот связан с мембранами клетки, он обеспечивает гастрюляцию; при его инактивации наблюдаются разнообразные нарушения гастрюляции.

Распределение цитоплазматических специфицирующих факторов по разным зонам яйца и их локализация происходят не только в процессе оогенеза, но и после оплодотворения в ходе так называемой ооплазматической сегрегации, (о чём говорилось в части 1 настоящего учебного пособия.)

2.1.7. Зависимая детерминация

Автономная детерминация, обусловленная материнскими цитоплазматическими факторами, имеет относительно ограниченное распространение и проявляется обычно только на ранних этапах индивидуального развития. Эти факторы существуют непродолжительное время и могут обеспечить лишь *начальную поляризацию зародыша и формирование нескольких типов клеточных линий*. Для морфогенетических процессов и для клеточной спецификации, которые происходят в период гастрюляции и после неё, требуются, как правило, иные механизмы. Критической предпосылкой возникновения и эволюции современных многоклеточных животных, по-видимому, стало появление механизмов выработки и межклеточной передачи молекулярных сигналов, определяющих детерминацию клеток и зачатков. Детерминацию, которая обусловлена внешними сигналами, вырабатываемыми другими клетками, называют *зависимой*.

Скоординированная во времени и пространстве активность молекул таких систем создаётся и регулируется сложными сетями взаимодействующих генов.

2.1.8. Изучение механизмов дифференциации

Как уже неоднократно отмечалось, история решения этих проблем достаточно продолжительна. И весьма поучительна. И поскольку настоящее издание преследует, прежде всего, методические задачи, то история этих исследований может быть использована в качестве образца построения научных работ весьма разнообразного плана и их анализа.

Первый вопрос, поставленный классической экспериментальной эмбриологией: *на каких конкретно стадиях развития происходит первое такое ограничение и насколько оно сильно?*

Для решения этой задачи использовали главным образом опыты следующих основных типов.

1) *Трансплантация* – пересадка отдельных частей или клеток зародыша в новое, необычное для них окружение. Пересадка частей на другие места *того же самого* зародыша называется *аутотрансплантацией* (аутопластикой), пересадка *от одного зародыша* другому *того же вида* животного – *гомотрансплантация*, пересадка между представителями *разных систематических групп* – *ксенопластика*. Животное, от которого берётся трансплантат, называется до-

нором; животное, которому пересаживается трансплантат, называют хозяином или реципиентом.

2) *Эксплантация* частей, т.е. выращивание их вне организма.

4) *Разделение* зародышей на отдельные части.

5) *Сращивание, объединение* разных зародышей.

Логика таких экспериментов следующая: *если после экспериментального воздействия клетка (или закладка) продолжает развиваться так же, как она развивалась бы в норме, она считается к данному моменту уже детерминированной; если же она после названных воздействий как-либо изменяет путь своего развития – она не детерминирована.*

Итак, основной вопрос, который будет обсуждаться далее, – когда и каким образом в ходе онтогенеза многоклеточного животного определяется судьба элементов зародыша, т. е. происходит детерминация, ведущая к дифференциации.

2.1.9. Изменение потенций эмбриональных клеток и тканей в ходе развития

В 1920-1930-е гг. Г. Шпеман (1869–1941) и И. Гольцфретер методами трансплантации и эксплантации подробно исследовали потенции различных участков наиболее ранних стадий развития – *бластулы* и *ранней гаструлы* амфибий. Основные результаты их работ сводятся к следующему.

В опытах по *трансплантации* было выяснено, что *бластула* в отношении своих потенций делится всего на две области:

а) область *эктодермы+мезодермы* и

б) область *энтодермы*. Обе эти области внутри себя практически эквипотенциальны, но между собой их потенции разнятся.

Например, участок презумптивной *эктодермы*, пересаженный в область *мезодермы*, превращается в последнюю и наоборот. Точно так же участок *глоточной 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, из приведённых данных следует, что презумптивные *эктодерма+мезодерма*, с одной стороны, и *энтодерма* – с другой, представляют собой на стадии средней-поздней *бластулы* *эквипотенциальные* и *мультипотентные* области. А в дальнейшем происходит постепенное *сужение потенций* 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: наибольшие потенции проявили экспантированные фрагменты презумптивной *мезодермы*: они давали практически *все* ткани зародыша, т. е. проявляли *тотипотентность* (рис. 108).

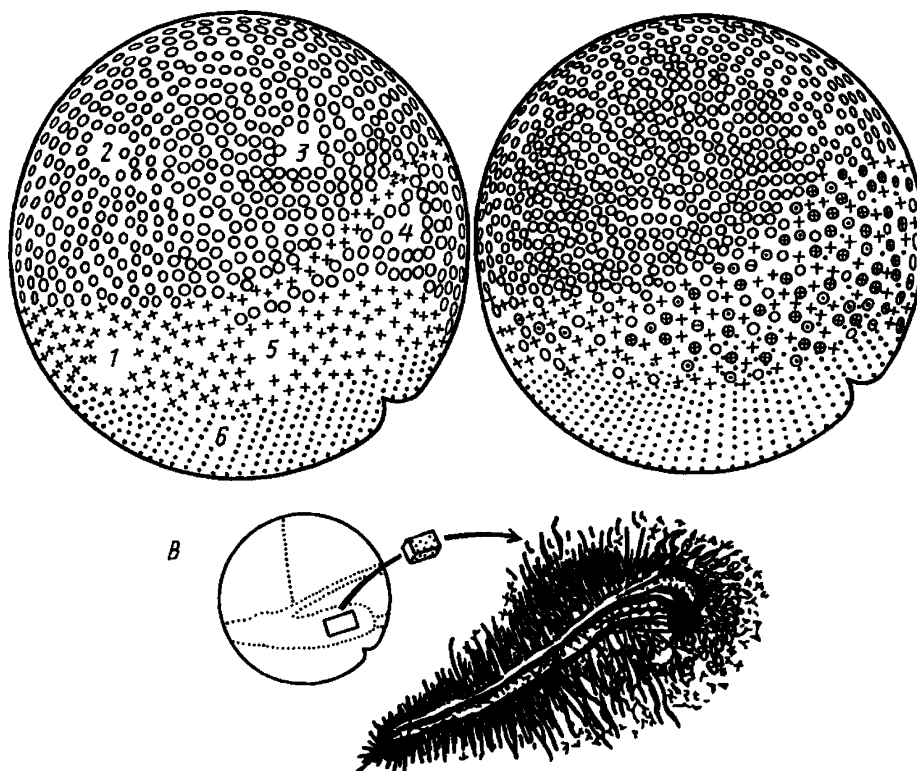


Рис. 108. Сопоставление карты презумптивных зачатков ранней гастролы тритона (А) с картой потенциалов той же стадии (Б), составленной на основе эксплантаций участков зародыша (по: Гольцфретер, 1938)

При этом эксплантаты не просто давали беспорядочный набор различных закладок. Они формировали *морфологическую ось* с признаками головно-хвостовой полярности, т. е. как бы имитировали развитие целого маленького организма. Напротив, потенциалы презумптивной *эктодермы* оказались ограниченными: она давала только *покровную*, но не нейральную эктодерму.

Сопоставляя результаты приведённых опытов, можно сделать важный вывод о наличии двух типов развития эмбриональных тканей:

а) *зависимой* и

б) *независимой* дифференцировки (имеется в виду зависимость от окружения). То есть 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, так как презумптивная нейральная эктодерма в условиях эксплантации в нервные ткани не развивается. (Более подробно о зависимой дифференцировке – в разделе, посвященном эмбриональным индукциям.)

Нужно подчеркнуть, что Г. Шпеман и И. Гольцфретер имели дело в своих опытах не с отдельными эмбриональными клетками, а с *кусочками ткани*, состоящими из *нескольких сотен клеток*. Впоследствии стало ясно, что *взаимодействия между клетками* играли в этих опытах существенную роль, отчего они не позволяли более определённо судить о потенциалах отдельных эмбриональных клеток.

Возможность более точных в этом отношении экспериментов открылась в последующие годы, прежде всего благодаря использованию флуоресцентных маркеров. С их помощью опыты по исследованию потенций отдельных эмбриональных клеток осуществляются следующим образом. Сначала в зиготу до начала дробления вводят такой маркер. Затем, после того как зародыш достигнет определённой стадии развития (от ранней бластулы до поздней гаструлы), его разделяют (диссоциируют) на отдельные клетки. И далее по одной клетке, взятой каждый раз из определённой области, пересаживают в ту или иную чужеродную ей часть неокрашенного зародыша. Что важно: флуоресцирующие клетки можно обнаружить и на достаточно поздних стадиях развития.

Подобные опыты показывают, что *отдельные* эктодермальные клетки до стадии средней бластулы практически *тотипотентны*: будучи пересажеными 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 гаструлы они сохраняли потенции только к образованию эктодермальных производных.

Общий вывод из описанных опытов может быть следующий: детерминация, т.е. сужение потенций эмбриональных клеток, – процесс постепенный:

1) изначально, до определённой стадии развития клетки являются *тотипотентными*;

2) затем они проходят фазу *мультипотентности* (причём на обеих фазах в зародыше имеются эквивалентные области)

4) 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. Хотя представители различных систематических групп сильно различаются по срокам детерминации, у животных с так называемым *детерминированным*, или *мозаичным*, развитием (оба термина несколько устарели, но продолжают применяться) потенции эмбриональных клеток существенно сужаются ещё в период *дробления* (преимущественно многие первичноротые – гребневики, круглые, кольчатые черви, моллюски, из вторичноротых – асцидии). У других – так называемых форм с регулятивным развитием (кишечнополостные, иглокожие и почти все хордовые) – детерминация клеток наступает позднее.

Описанные в этом разделе опыты позволяют сделать вывод об *общем ходе эмбриональной детерминации*. Но они не дают представления о том, какие конкретные *механизмы* осуществляют *ограничение потенций* эмбриональных клеток. Этот вопрос решался в опытах другой категории.

2.1.10. Эмбриональные регуляции Закон Дриша

Результаты многочисленных наблюдений за развитием эмбрионов различных животных, в том числе выраженные в виде карт презумптивных зачатков, показывают, что судьба частей зародыша на разных стадиях *детерминирована* довольно точно. Вместе с тем, указанные выше многочисленные эксперименты демонстрируют, что эти детерминации *могут быть изменены и осуществлены вновь*. Так когда же и как осуществляются эти детерминации?

Важную роль в выработке современных представлений о механизмах эмбриональной детерминации сыграло открытие в 1891 г. Г. Дришем так называемых *эмбриональных регуляций*. Пытаясь выявить стадии, на которых осуществляется *начальная* детерминация, в своих экспериментах он отделял друг от друга два blastomeres дробящейся яйцеклетки морского ежа. В дальнейшем каждый из этих blastomeres дробился точно так же, как если бы он входил в состав целого зародыша, но в результате давал открытую с внутренней стороны «полубластулу» (рис. 109).

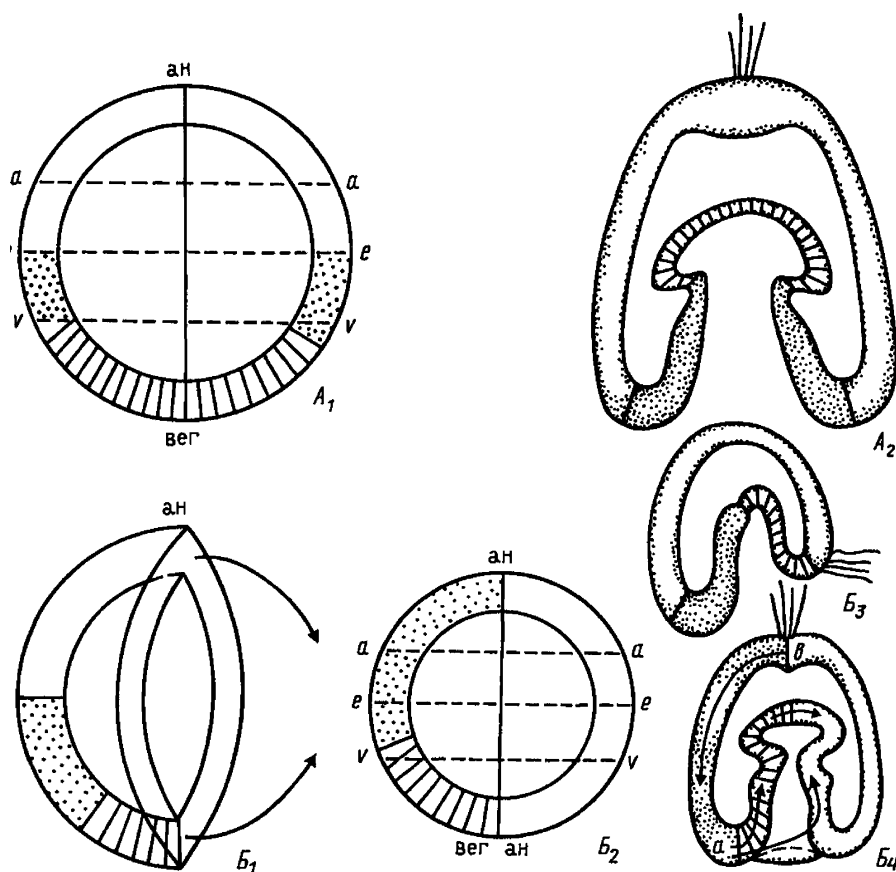


Рис. 109. Схема регуляционного процесса в меридионально разрезанной целобластуле морского ежа (по: Газарян, Белоусов, 1983): светлые части – презумптивный эктодермальный, покрыт точками презумптивный энтодермальный, заштрихован – презумптивный мезодермальный материал; А₁, А₂ – нормальное развитие от стадии бластулы; В₁ В₂ В₄ – регуляционное развитие из половинки бластулы; В₃ – гипотетический монстр, который должен был бы возникнуть из половинки бластулы в отсутствие регуляционного процесса; аа – анимальная ширина; ее – экватор; vv – вегетативная ширина

Казалось бы, что из каждой такой «полубластулы» должна получиться лишь половина зародыша. Однако результат был иным: далее каждая «полубластула» замыкалась в шар, из которого затем возникала полноценная правильно организованная личинка со всеми свойственными ей структурами (хотя и вдвое меньших размеров). То есть *каждый* из двух первых бластомеров давал *целый* зародыш.

Аналогичные результаты дают эксперименты по разделению бластомеров. Например, Г. Шпеман перетягивал оплодотворённое яйцо тритона волосистой петлей, в результате чего оно приобретало вид гимнастической гантели (рис. 110,А); при этом ядро оказывается, естественно, лишь в одной из её половин. Далее в «ядерной» половине начинается дробление, а «безъядерная» половина не дробится. При ослаблении петли перетянутый участок может быть расширен и одно из ядер (на стадии 2, 4, 8, 16 и 32 бластомеров) может оказаться в безъядерной половине. Если затем петлю затянуть снова, то каждая половина развивается в нормальный зародыш (хотя один из них по понятным причинам отстаёт в развитии).

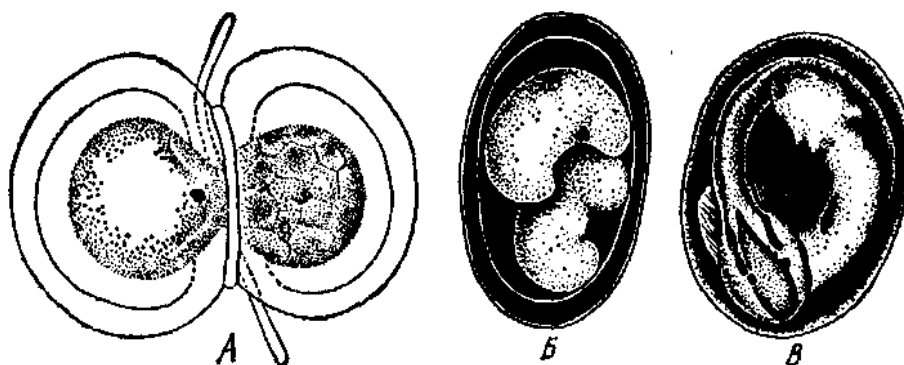


Рис. 110. Перешнуровка яйца тритона после оплодотворения (по: Г. Шпеман, 1919): А – схема перешнуровки; Б, В – развивающиеся зародыши

Таким образом, ещё раз было подтверждено, что некоторая *часть* зародыша может дать *целостный* организм нормальной структуры. Этот процесс Дриш и назвал *эмбриональной регуляцией*.

(В настоящее время используется 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 – см. ниже.)

Итак, *эмбриональная регуляция* – *восстановление нормальной, геометрически правильной и полной структуры организма при нарушении нормального хода развития*.

Такие регуляции подтверждены на огромном количестве объектов и стадий развития: оказалось, что они буквально пронизывают весь онтогенез, проявляясь нередко и во взрослом состоянии. Из изложенного следуют два основных вывода.

1) Дришевские регуляции возможны лишь при наличии, по крайней мере, *мульти-*, если не *тотипотентности* клеток зародыша, и поэтому могут счи-

таться неопровержимым экспериментальным критерием такой мульти(тоти)потентности. Это так потому, что при дришевских регуляциях непременно изменяются проспективные значения хотя бы части (если не всего) материала зародыша: если часть материала зародыша даёт целый организм, значит, то, что даёт эта часть, выходит за пределы её проспективного значения.

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.

На основании подобного рода данных Г. Дришем был сформулирован закон, один из основных в эмбриологии, названный впоследствии его именем. Он формулируется следующим образом:

Проспективное значение каждого элемента системы есть функция его положения в целом.

Рассмотрим, почему из факта эмбриональных регуляций вытекает этот закон и как его следует понимать. Прежде всего, напомним, что любое научное высказывание имеет смысл, если ему можно противопоставить альтернативное; выбор между предположениями осуществляется на основе эксперимента.

Закон Дриша удовлетворяет этому требованию. Ему можно противопоставить даже не одну разумную альтернативу.

Например, предположим, что проспективное значение элемента зависит не от его *положения*, а является следствием каких-либо *внешних условий* (протекшего времени или, более общо, внутренних свойств элемента). Наиболее полезно обсудить последнюю версию 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. 109). Нанесём как на нормального, так и на развивавшегося из половины яйцеклетки зародыша координатные сетки, соединив меридианами анимальный и вегетативный полюса и проведя через середину зародыша экватор. Таким образом, мы можем привязать положение любой клетки зародыша к определённому «градусу» дорсо-вентральной «долготы» и анимально-вегетативной «широты». Для простоты ограничимся рассмотрением только широт (понятно, что с долготами дело обстоит таким же образом). При рассмотрении результатов серии опытов, становится очевидно, что регуляция заключается в том, что *часть, расположенная на одной и той же «анимально-вегетативной широте», всегда приобретает одно и то же проспективное значение*. В противном случае полноценное пропорциональное развитие было бы невозможно (см. рис. 109).

С другой стороны, так же очевидно, что исходные проспективные значения части, расположенной *в эксперименте и в норме* на одной и той же 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 яйце-

клетки возник бы не полноценный зародыш, а некий монстр вроде изображенного на рис. 109, Б₃.

В качестве подтверждения этого соображения приведём следующие данные.

В. Ру в 1887 г. укалывал горячей иглой один из первых бластомеров зародыша лягушки. Оставшийся живым бластомер развивался, но разрушение другого вело за собой недоразвитие всей половины тела зародыша (рис. 111). Автор сделал вывод в пользу своего представления о зародыше как мозаике бластомеров, судьба которых предопределена изначально и неизменно. Однако О. Гертвиг (1849–1922) и другие исследователи, *разделяя* бластомеры, показывали, что из *каждого* бластомера развивается *целый нормальный* зародыш.

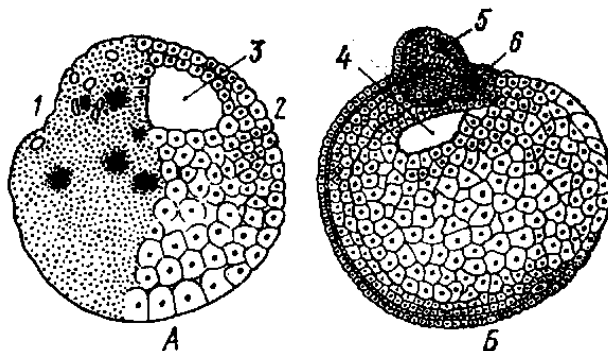


Рис. 111. А – «полуэмбрион» лягушки, развившийся из одного бластомера после умерщвления другого (на двухбластомерной стадии); Б – зародыш на стадии ранней нейрулы. 1 – мёртвая половина; 2 – живая половина; 3 – бластоцель; 4 – архентерон; 5 – нервный валик; 6 – хорда (по: Ру, 1886)

Эксперименты обеих спорящих сторон были безупречны. Различия же результатов объясняются, с одной стороны, разной техникой опытов, а с другой – излишне односторонней оценкой результатов, продиктованной предвзятой точкой зрения. А именно: в опытах Ру, в сущности, не было изоляции бластомеров: оставался убитый «привесок», что и отразилось на формообразовательных процессах. Происходила задержка регуляции вследствие механического препятствия регулятивным перемещениям со стороны прижатой к зародышу мёртвой массы убитого бластомера; в этом случае состояние целостности, несмотря на гибель одной из частей, по сути, не меняется. Хотя регуляция, однако, и наступает: происходит, по выражению Ру, «постгенерация» и развивается целый организм.

Явления эмбриональных регуляций далеко не ограничиваются возможностью развития целого зародыша из 1/2, 1/4 или даже ещё меньшей части яйцеклетки (рис. 112).

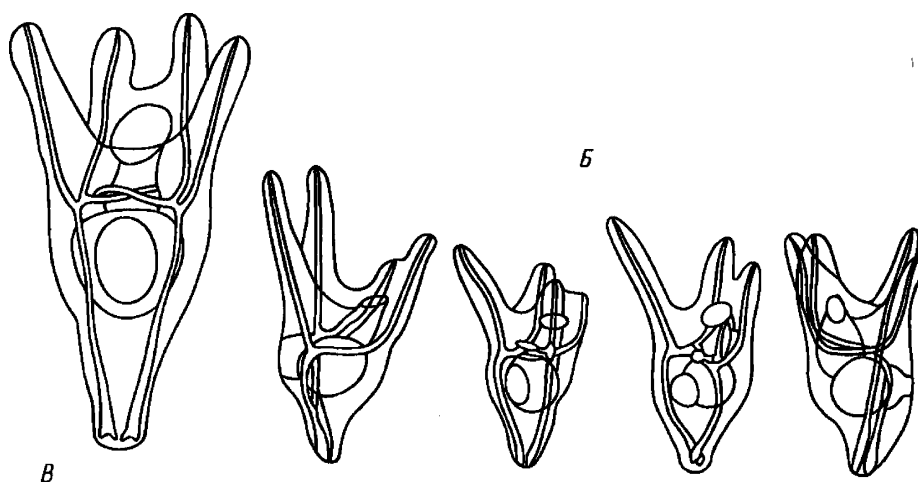


Рис. 112. Примеры эмбриональных регуляций (по: Герстадиус, 1973): В – личинка морского ежа, развившаяся из целой яйцеклетки; Б – личинки уменьшенных размеров, но нормальной структуры, развившиеся из одного бластомера, изолированного на четырёхбластомерной стадии

У некоторых видов удавалось, напротив, *слить* вместе две яйцеклетки. И в результате вновь получалась нормально построенная личинка без удвоения каких-либо зачатков (хотя и крупнее, чем в норме). Аналогичные результаты получены и на других объектах, в том числе на зародышах млекопитающих (рис. 113).

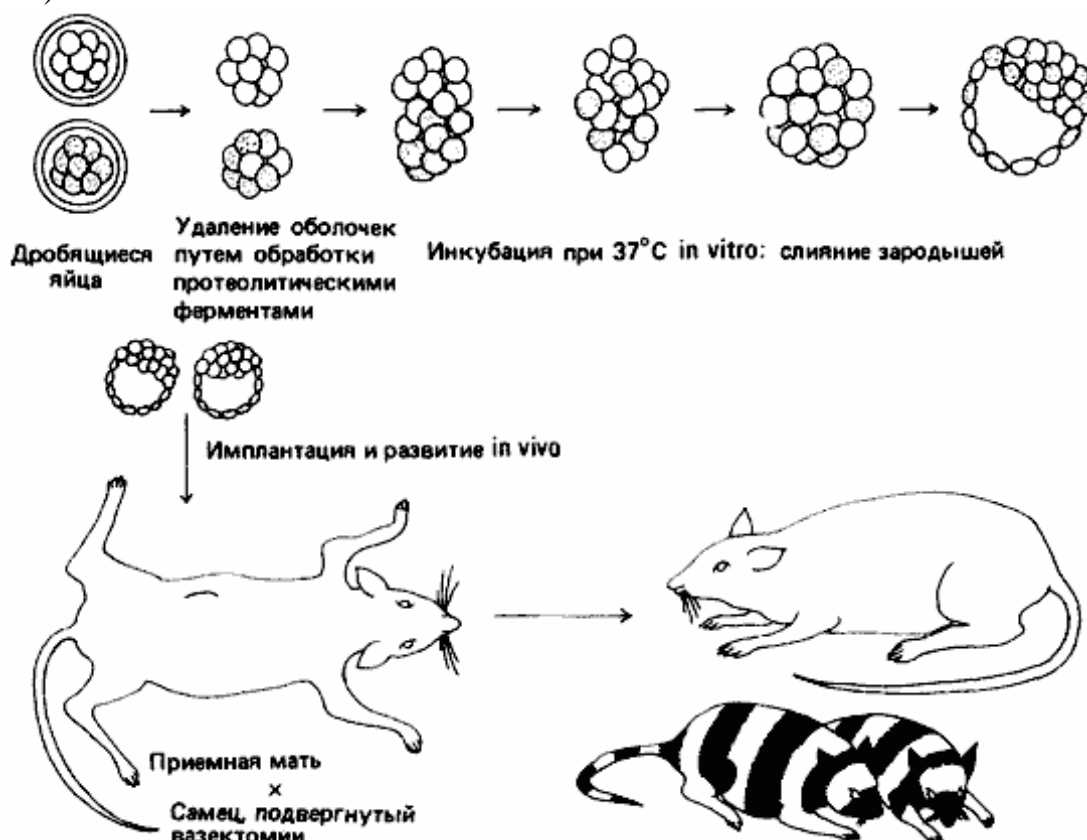


Рис. 113. Химерные мыши, полученные в результате сращивания зародышей двух разных генотипов на стадии дробления (по: Mintz, 1967)

Приведём ещё один вариант опытов, осуществлённых совершенно другим методом: получение нормальных зародышей из *перемешанных* бластомеров. Первый опыт такого рода поставил ещё сам Г. Дриш. Он сдавливал дробящуюся яйцеклетку морского ежа таким образом, что бластомеры меняли своих соседей и, следовательно, свои положения друг относительно друга (рис.114). Тем не менее, возникали совершенно нормальные зародыши, так как судьбы бластомеров изменялись в точном соответствии с их положениями в новом целом.

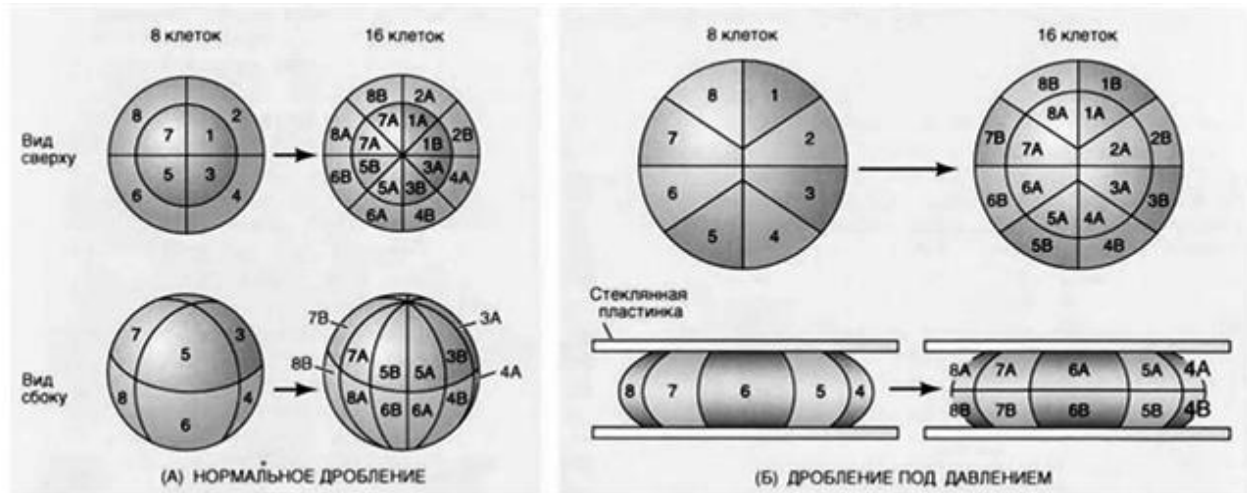


Рис.114. Эксперимент Г. Дриша по изменению распределения ядер под давлением (по: Huxley, deBeer 1934): А – нормальное дробление 8-клеточных зародышей морского ежа; вид с анимального полюса (верхняя часть рисунка), вид сбоку (нижняя часть рисунка); Б – аномальное дробление, вызванное сплющиванием зародыша под давлением. Вид с анимального полюса (верхняя часть рисунка), вид сбоку (нижняя часть рисунка)

Следуя по этому пути, А. Джудиче и М. и Е. Спигелман получили ещё более эффектные результаты. Им удалось вырастить нормальных личинок морских ежей из диссоциированных 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, которые потом, тем не менее, подразделялись на более или менее нормальные внутренние зачатки; иногда развитие начиналось с формирования скелета из известковых игл, на который потом «наслаивались» мягкие ткани. (Кроме всего прочего, в этих опытах вновь проявляется эквивифинальность – способность достигать одной и той же цели совершенно различными путями.)

Итак, в своей наиболее общей формулировке закон Дриша опирается на огромный фактический материал и является *эмпирическим обобщением*.

Значительно труднее ответить на вопрос о реальных *механизмах* такой зависимости. Сам Дриш был убеждён, что открытая им закономерность отражает свойства, присущие только живым системам. То есть он считал, что в основе его закона не могут лежать какие-либо физические и химические законы,

что фактор целостности непознаваем. В частности, он иллюстрировал это описанным ранее экспериментом по сдавливанию зародышей. Поэтому для Дриша его закон решался в рамках только витализма, так как в первой половине XX в. действительно были неизвестны физико-химические факторы и закономерности, которые могли бы лежать в основе подобных явлений.

В частности, свои соображения он выражал в такой математизированной форме:

$$B(x)=f(S,l,E),$$

где B – проспективное значение части x ;

S – величина этой части;

L – расстояние этой части от выбранной точки отсчёта;

E – не что иное, как *энтелехия* Аристотеля!

Однако витализм Дриша не нашёл поддержки среди биологов и не привёл к сколько-нибудь существенным научным результатам. Сам же он в дальнейшем отошёл от занятий эмбриологией, посвятив себя в большей степени философии.

2.1.11. Регуляции путём сортировки клеток (недришевские регуляции)

Почти в одно время с Г. Дришем – в середине 1930-х гг. – И. Гольцфретером были поставлены опыты, в ходе которых зародыши амфибий *диссоциировались* на отдельные клетки на стадиях гастролы и нейрулы, и далее перемешивались. Воспользовавшись тем обстоятельством, что у зародышей разных видов амфибий клетки одних и тех же тканей имеют различную окраску и размер, Таунс и Гольцфретер проследили поведение воссоединяющихся клеток (рис. 115).

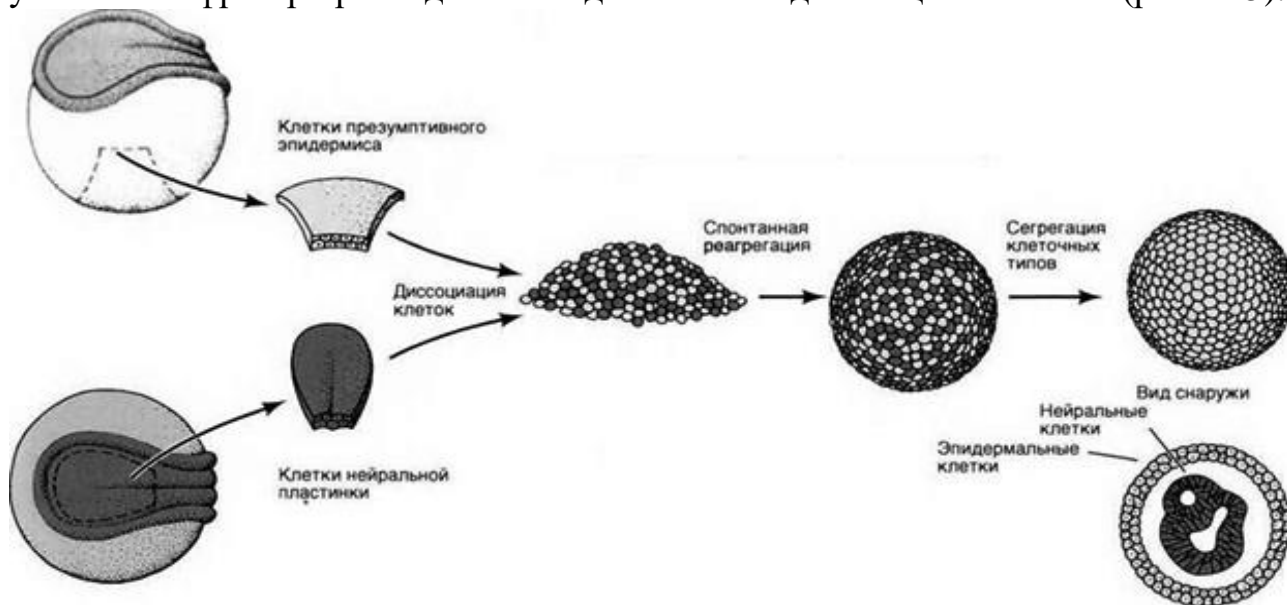


Рис. 115. Реагрегация клеток из нейрулы лягушки (по: Таунс, Гольцфретер, 1955)

Результаты этих экспериментов были впечатляющими. Во-первых, агрегирующие вновь клетки расставляются в пространстве по-разному, так, что вместо смеси из двух типов клетки каждого типа отсортировываются в разные

районы. Таким образом, когда эпидермальные (эктодермальные) и мезодермальные клетки объединяли для получения агрегатов, эпидермальные клетки перемешались на периферию, а мезодермальные клетки двигались внутрь агрегатов. Не было случая, чтобы при получении смесей клеток разных типов они оставались перемешанными случайным образом, чаще клетки одного типа окружали клетки другого типа. Во-вторых, конечные позиции воссоединяющихся клеток соответствовали положениям в зародыше.

Понятно, что явления такого типа основаны не на изменениях перспективных значений клеток согласно их положениям, как при дришевских регуляциях, а, напротив, на стойком сохранении каждым типом клеток *своих исходных* свойств. Поэтому данные явления называют *недришевскими* регуляциями.

Их механизмы значительно проще и аналогичны механизмам разделения компонентов обычных эмульсий. В основе явлений сортировки клеток лежат их беспорядочные вначале движения, в ходе которых контактирующие клетки как бы «ощупывают» друг друга и скрепляются с себе подобными, так как такие (гомологичные) связи прочнее связей разнородных клеток (гетерологичных). Прочность же гомологичных связей объясняется присутствием в надмембранных структурах клеток одного и того же типа специфических молекул клеточной адгезии. Вместе с тем, однако, само по себе их присутствие ещё не объясняет закономерной пространственной организации агрегатов, т. е. их разделения на внешнюю и внутреннюю «фазы» с минимальной границей между ними.

При этом нужно отметить, что у большинства организмов основанные на сортировке клеток недришевские регуляции в нормальном развитии существенной роли не играют: они отражают скорее *резервные* механизмы, которые включаются тогда, когда надо обеспечить «чистоту» тканей от чужеродных клеток. (Интересно, что механизмы клеточной сортировки в определённой степени нарушаются при раковых заболеваниях, что способствует инвазивному росту раковой ткани.)

Однако у организмов, лежащих на грани между одно- и многоклеточными, регуляции недришевского типа являются основным средством дифференцировки и поддержания нормальных пропорций тела. Например, это усиленно изучаемые акразиевые грибы (миксомицеты). Значительную часть своего жизненного цикла (рис. 116) они проходят в виде отдельных подвижных клеток – миксамёб. При истощении питательных ресурсов или при других стимулах миксамёбы агрегируют. Агрегация обеспечивается хемотаксическим механизмом: отдельные миксамёбы начинают выделять особые вещества, а другие ползут вверх по градиенту их концентрации. (Более подробно данный процесс рассматривается в 2.3). В результате агрегации возникает «колбасовидное» ползающее образование из нескольких тысяч склеившихся миксамёб – псевдоплазмодий. В нём дифференцируются клетки двух типов: так называемые *предстеблевые* (в передней части псевдоплазмодия) и *предспоровые* (в его задней части). Далее псевдоплазмодий прорастает в плодовое тело со спорами, сидящее на длинном стебельке. На этом жизненный цикл заканчивается: споры при благоприятных условиях вновь превращаются в миксамёб.

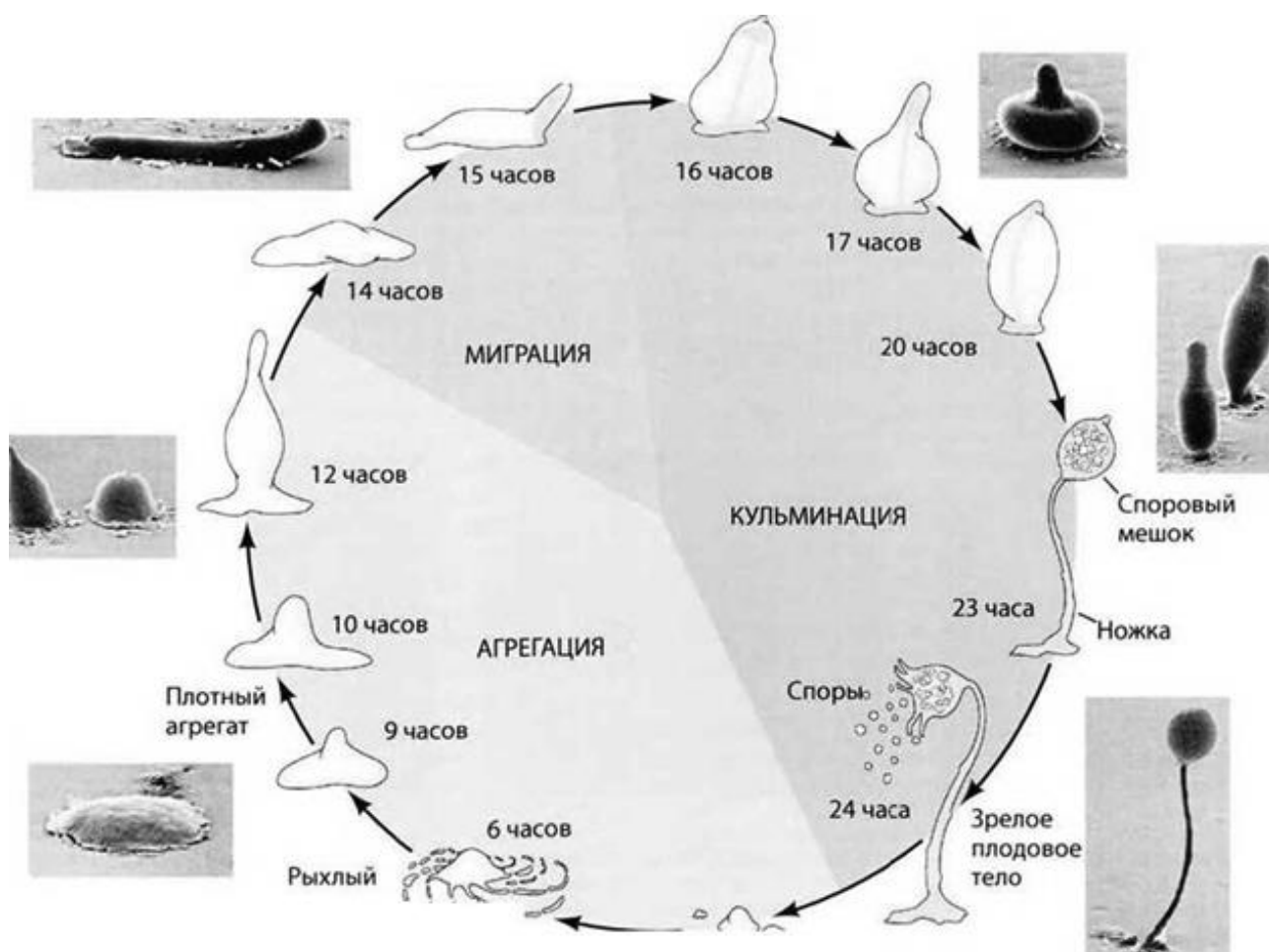


Рис. 116. Жизненный цикл *Dictyosielium discoideum*. Гаплоидные споры дают начало миксамёбам, которые размножаются бесполом путём. Когда пищевые ресурсы истощаются, начинается агрегация и образуется мигрирующий псевдоплазмодий. Постепенно он прекращает движение и образует плодовое тело, дающее множество спор. Время указано в часах после начала голодания (по: Гилберт, 2010)

Установлено, что соотношение количества предстеблевых и количества предспоровых клеток сохраняется неизменным при перерезке псевдоплазмодия: он проявляет идеальные регуляционные возможности. Сначала думали, что эта регуляция проходит по дришевскому типу, т.е. клетки дифференцируются согласно своему положению вдоль оси плазмодия. Оказалось, однако, что это не так. Оба типа клеток возникают вначале в случайной локализации внутри псевдоплазмодия и лишь затем сортируются: предстеблевые смещаются к переднему концу, предспоровые – к заднему. Такое разделение, как и агрегация миксамёб, определяется градиентом концентрации цАМФ: у переднего конца плазмодия она максимальна, и 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 путём сортировки клеток.

2.1.12. Эмбриональная индукция

Как уже отмечалось, наряду с универсальными факторами *автономной* дифференциации, обеспечивающими *целостное* развитие, в ряде случаев, особенно у зародышей позвоночных животных, отдельные эмбриональные зачатки могут воздействовать *друг на друга* и более специфическим образом, обеспечивая зависимую дифференциацию. Такое *воздействие одной части зародыша 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 срастить микрохирургическими методами. Позже, уже после открытия индукционных процессов, были изучены разнообразные взаимодействия между *отдельными клетками* зародыша. В результате выяснилось, что без таких взаимодействий не обходится практически ни один шаг развития. Основополагающие опыты по эмбриональной индукции ставились на зародышах амфибий. Для начала рассмотрим именно эти классические эксперименты, следуя от более ранних стадий развития зародышей к более поздним (хотя реальная историческая хронология *исследований* этих процессов иная).

2.1.12.1. Ньюкуповская индукция

Первая по времени развития индукция протекает на стадиях *средней – поздней бластулы*. Она была исследована в 1950-е гг. П. Ньюкупом (почему её часто называют *ньюкуповской*). Он поставил своей целью выяснить, как определённые участки зародыша становятся мезодермой.

Известно, что в ходе нормального развития у зародышей тритона мезодермой становится зона, расположенная анимальнее энтодермы (а именно зона III на рис. 117, А). Вопрос: приобретает ли она эти свои свойства *автономно* или же *под влиянием энтодермы* (зона IV)?

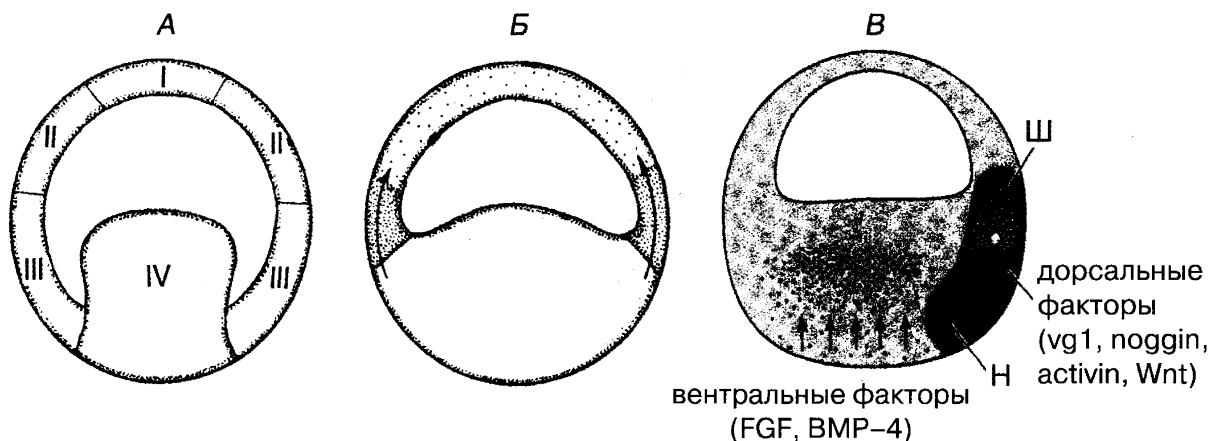


Рис. 117. Ньюкуповская индукция (А, Б – (по: Саксен, Тойвонен), 1963; (В – по: Гилберт, 1997): А – схема деления бластулы тритона на зоны (см. текст). Б – «укороченные» в анимально-вегетативном направлении зародыши, у которых удалена зона III, а зона IV сращена с зоной II. Стрелки показывают направление ньюкуповской индукции. В – взаимное расположение ньюкуповского (Н) и шпемановского (Ш) индукционных центров. Показана локализация вентральных и дорсальных факторов, участвующих в последовательных этапах эмбриональной индукции

Для решения этого вопроса 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» зародышей из прилежащих к энтодерме участков крыши возникла мезодерма. Более того, путём поворотов энтодермы относительно крыши бластулы вокруг вертикальной оси было показано, что индукционное действие энтодермы обладает дорсо-вентральной специфичностью: дорсальная энтодерма индуцирует дорсальную (осевую) мезодерму, а вентральная энтодерма – вентральную мезодерму (боковую пластинку и её производные).

2.1.12.2. Первичная эмбриональная индукция

Следующий в онтогенезе этап индукционных процессов был открыт ранее всех вышеописанных и потому в своё время считался самым ранним для зародышей позвоночных. Поэтому за ним закрепилось наименование *первичная эмбриональная индукция*; но надо помнить, что в онтогенезе данный этап индукции не самый ранний и базируется на прошедшей перед этим *ньюкуповской индукции*.

История исследования явления, которое легло в основу открытия явления эмбриональной индукции как такового, может являться образцом научного исследования, и потому рассмотрим её подробнее. Напомним общенаучный контекст, в рамках которого осуществлялись эти работы.

На рубеже XIX и XX столетий теоретическая биология в лице А. Вейсмана постулировала *неравнонаследственное* деление клеток как основу процессов дифференциации. Мысль о возможной морфогенетической роли *межклеточных взаимодействий* казалась лишь смелой догадкой, которая нуждалась в основательных экспериментальных доказательствах. Эти доказательства были получены Г. Шпеманом, работы которого открыли новую страницу в истории эмбриологии.

Поиски межклеточных взаимодействий Г. Шпеман начал на сравнительно поздних стадиях развития зародыша, когда можно было предполагать, что на процессы развития цитоплазматические факторы непосредственно уже не действуют. (Напомним, представления о неравнонаследственных делениях основываются на предположении об их цитоплазматической обусловленности.) В качестве модели исследования было выбрано развитие глаза у лягушки *Rana fusca*. Последовательные стадии этого процесса к этому времени были достаточно хорошо исследованы и свидетельствовали, что этот орган образуется из нескольких закладок, ткани которых в ходе развития обнаруживают координированные во времени сложные морфогенетические преобразования.

Развитие глаза рассматривалось в 1.3.2.3.2.1. Напомним основные события этого процесса. Формирование глаза начинается с образования парных выростов переднего мозга – *глазных пузырей*. Разрастаясь, они приближаются к эктодерме головы и образуют зачаток хрусталика – *хрусталиковую плакodu*. Далее происходит инвагинация дистальной области глазного пузыря, который благодаря этому преобразуется в двухслойную *глазную чашу* (*глазной бокал*); её наружная стенка служит зачатком пигментного эпителия, внутренняя — зачатком сетчатки. Одновременно с инвагинацией глазного бокала вследствие замыкания хрусталиковой плакоды формируется эктодермальный хрусталиковый пузырёк; последний вскоре обособляется от эпидермального слоя и занимает положение в дистальной области глазного бокала.

Чем определяется эта явная скоординированность морфогенетических процессов? Существует ли, например, причинная связь между образованием глазных пузырей и формированием хрусталиковой плакоды?

Для ответа на эти вопросы на стадии ранней хвостовой почки Шпеман делал надрез эктодермы головы, прикрывающей область глазного пузыря, отворачивал эктодермальный лоскут и удалял глазной пузырь. После этого лоскут возвращался в исходное положение и вскоре приживлялся (рис. 118).

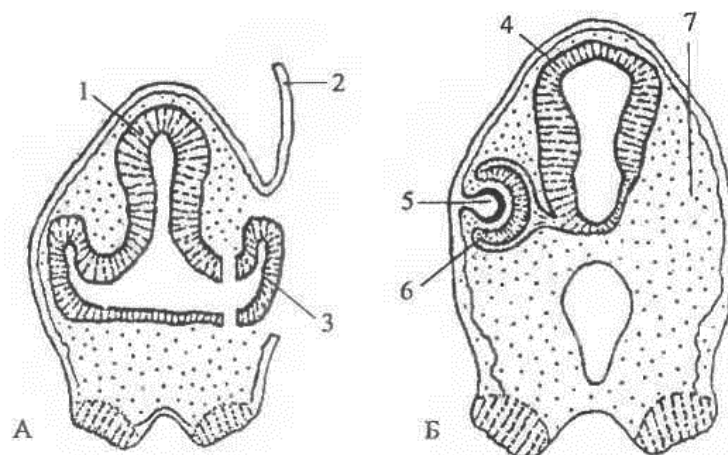


Рис. 118. Последствия удаления глазного пузыря у зародыша лягушки *Rana fusca* (по: Hamburger, 1988): А – поперечный разрез через голову зародыша на уровне оси Х–У; Б – оперированный зародыш на более поздней стадии: слева виден глазной бокал и инвагинирующий эпителий зачатка хрусталика; справа, где был удалён глазной пузырь, глазной бокал и зачаток хрусталика отсутствуют. 1 – головной мозг; 2 – эпидермис; 3 – удаляемый глазной пузырь; 4 – диенцефалон; 5 – зачаток хрусталика; 6 – глазная чаша; 7 – область, где должно было произойти развитие правого глаза: в отсутствие глазной чаши зачаток хрусталика не образуется

В результате выяснилось, что в этом случае хрусталиковая плакода не формировалась и, соответственно, хрусталик не развивался. В другом эксперименте был трансплантирован глазной бокал в туловищную область. В этом случае наблюдалось эктопическое образование хрусталика.

Непреходящее значение этих, опубликованных в 1901 г., опытов Шпемана, состоит в том, что впервые было доказано существование *зависимого* развития органов: удаление или трансплантация одного зачатка соответственно негативно или позитивно сказывались на развитии другого. Что, напомним, не соответствует закону Дриша.

Кроме того, значение работ Шпемана состоит и в разработке методологии экспериментального анализа зависимого развития, состоявшей в нарушении нормальных связей между взаимодействующими зачатками.

Открытие организатора. Показав, что в период органогенеза предопределение судьбы зачатков происходит в результате их взаимодействия, Шпеман попытался распространить свою методологию на более ранние стадии.

Так называемая первичная эмбриональная индукция была в 1921 г. открыта Г. Шпеманом и его ученицей Г. Мангольд (1898–1924) – часто это явление называется *шпемановской* индукцией.

История её открытия такова. В опытах по перешнуровке яиц амфибий было обнаружено, что целый зародыш возникал лишь из тех бластомеров, которые включали в себя хотя бы часть материала серого серпа. Из бластомеров, лишённых этого материала, не развивалось ничего, кроме недифференцированной энтодермы и покровов тела, и таким образом осевые органы нацело отсутствовали. Между тем в норме из материала серого серпа образуются лишь хорда, прехордальная пластинка и часть осевой мезодермы (хордомезодермы). Чем же объяснить отсутствие нервной системы при развитии из бластомеров, лишённых материала серого серпа? Г. Шпеман сделал смелое предположение, что хотя нервная трубка и не возникает из материала серого серпа, но формируется из индифферентной эктодермы под его влиянием. Что не соответствовало закону Дриша.

Для проверки этого предположения надо было привести развивающийся зачаток хордомезодермы в контакт с таким материалом, из которого нервная система в норме никогда не развивается.

Однако известно, что в ходе нормального развития хордомезодерма у амфибий формируется из материала так называемого *серого серпа*, образующегося в результате ооплазматической сегрегации в ходе оплодотворения (см. часть первую).

Следовательно, материал *серого серпа* (т. е. *будущую* хордомезодерму) необходимо привести в контакт с таким материалом, из которого нервная система в норме никогда не развивается, – например, с эктодермой вентральной стороны тела. Поэтому требуется осуществить трансплантацию зачатка хордомезодермы в вентральную область зародыша.

Но при этом нужно исключить возможность случайного занесения вместе с хордомезодермой и презумптивного материала нервной системы. Сделать это

нелегко, потому что, судя по карте презумптивных зачатков (см. рис. 40), материал нервной системы непосредственно прилежит к материалу хордомезодермы и никакой разграничительной линии между ними на реальном зародыше, конечно, нет.

Чтобы решить эту проблему, Г. Шпеман применил метод *гетеропластики*. Он взял участок хордомезодермы от зародыша *гребенчатого* тритона, ткани которого *лишены пигмента*, и пересадил (трансплантировал) его под брюшную эктодерму зародыша *обыкновенного* тритона, чьи ткани *пигментированы*. Благодаря чему после окончания опыта можно понять, какие структуры возникли из тканей хозяина (рис.119).

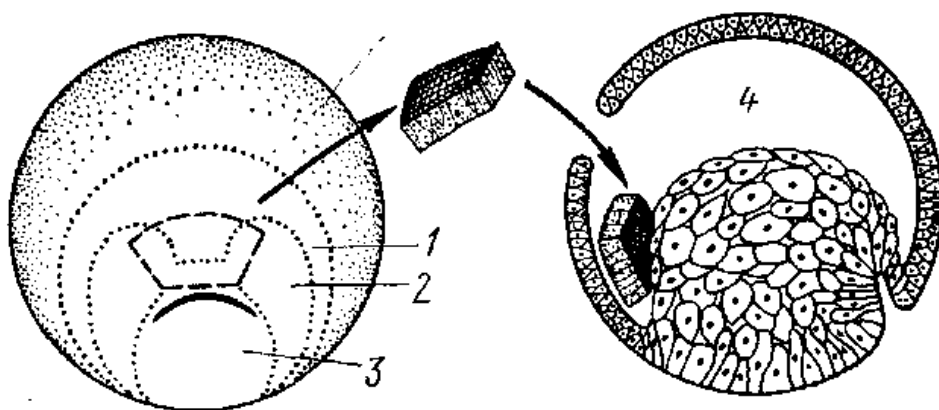


Рис. 119. Схема трансплантации частей зародыша: презумптивные зачатки (по:Токин, 1987):
1 – нервной системы, 2 – сомитов, 3 – энтодермы; 4 – бластоцель

Однако особенностью исследований развития организма является то, что изучение процессов, проистекающих на той или иной стадии необходимо начать на стадии предыдущей. То есть в данном конкретном случае для трансплантации нужно взять часть (хордомезодерму) на стадии, на которой её ещё нет!

Поэтому в ходе эксперимента из донора на стадии ранней гаструлы была вырезана *дорсальная губа бластопора*, так как именно из неё в норме развивается хордомезодерма. Далее она была пересажена на брюшную сторону реципиента той же стадии развития (рис. 120, А).

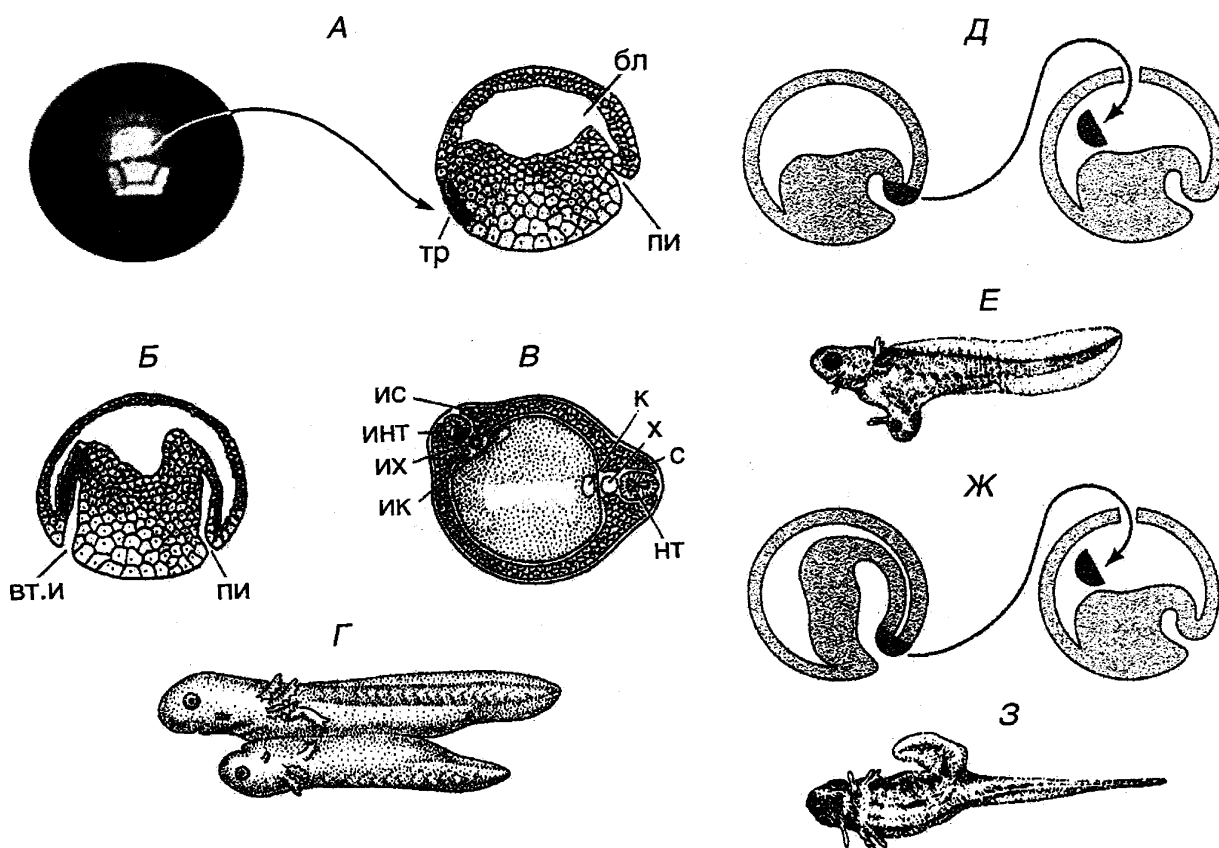


Рис. 120. Шпемановская (первичная) индукция (по: Саксен, Тойвонен, 1963): А – опыт по пересадке (стрелка) дорсальной губы бластопора на вентральную сторону зародыша-реципиента (тр – трансплантированный участок); Б – возникновение вторичного очага инвагинации (вт.и) на вентральной стороне реципиента, напротив очага первичной (нормальной) инвагинации (пи); В, Г – реципиент с индуцированным зародышем на вентральной стороне: В – поперечный разрез, Г – общий вид; Д – опыт по трансплантации дорсальной губы бластопора ранней гастролы; Е – результат: индукция головных структур; Ж – опыт по трансплантации дорсальной губы бластопора поздней гастролы, З – результат: индукция хвостовых структур. блц – бластоцель; к – полость кишечника; нт – 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

Примерно через сутки на брюшной стороне реципиента развились дополнительные осевые структуры: нервная трубка, сомиты, хорда, зачатки эмбриональных почек (рис. 120, В, Г). Изменилась даже прилежащая энтодерма: в ней появилась полость кишечника.

Анализ материала, вошедшего в состав всех этих структур, показал, что большинство из них возникли из клеток реципиента. Таким образом, произошло 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 теперь вправе называть индуктором, образовала хорду, часть мезодермы, а также небольшой участок нервной трубки. Таким образом, на брюшной стороне реципиента развился целый дополнительный зародыш (рис. 120, Г).

Дальнейшие исследования Г. Шпемана и его сотрудников показали, что индукционные свойства дорсальной губы бластопора *ранней* и *поздней* гастрол, различны. Губа, взятая от *ранней* гастролы, индуцирует преимущественно го-

ловные структуры (рис. 120, Д, Е), а губа от поздней гаструлы – *туловищные* и *хвостовые* отделы тела (рис. 120, Ж, З). Поскольку в ходе нормальной гаструляции материал губы бластопора *ранней* гаструлы вворачивается глубже всего и подстилает именно структуры головного мозга, а материал губы *поздней* гаструлы подстилает спинномозговые структуры, можно сделать вывод, что причиной передне-задней *ориентации мишени* является действие индуктора. (Таким образом, различают *головной* и *туловищный* индукторы.)

Итак, *первичная эмбриональная индукция – это индукция (побуждение образования) нейральной ткани из эмбриональной эктодермы под действием подстилающей хордомезодермы* (т. е. мезодермы, из которой образуется хорда).

По Шпеману, всё дальнейшее развитие зародыша представляет собой цепь индукционных событий, в результате которых и происходит последовательная дифференциация частей зародыша. Вскоре во многих лабораториях мира было показано, что гомологичные спинной губе бластопора амфибий зачатки зародышей рыб, рептилий, птиц и млекопитающих также обладают свойствами организатора и способны индуцировать развитие осевых структур.

Явления, при которых одна структура развивается в зависимости от присутствия и под влиянием другой, получили название эмбриональной индукции.

Соответственно, структура – источник определяющих и организующих развитие влияний – получила название «*индуктор*» или «*организатор*», а структура, воспринимающая его действие, – «*мишень*».

При этом Шпеман подчёркивал, что термин «организатор» не просто метафора: процесс организации следует относить к тем процессам, которые невозможно понять, несмотря на знание тонкостей работающих в нём механизмов. Тем не менее это мнение автора теории не остановило попыток и его современников, и последующих поколений исследователей изучать природу факторов индукции.

Впоследствии оказалось, что многие из выводов Шпемана нуждаются в уточнении, а некоторые из них даже не соответствуют действительности. И всё-таки именно исследования Шпемана и его школы позволили сформулировать некий новый фундаментальный принцип организации онтогенеза животных, за открытие которого Ганс Шпеман в 1935 г. был удостоен Нобелевской премии.

Открытие организатора и явления эмбриональной индукции способствовало интенсивному развитию экспериментальной эмбриологии и разработке новых методических приёмов.

2.1.12.3. Механизм эмбриональной индукции Морфогены

Гипотетически можно предположить, что механизм эмбриональной индукции имеет:

а) физическую природу;

б) химическую природу;

3) определяется некими специфическими витальными факторами (т. е. присущими исключительно живому и не сводимыми к физическим и химическим процессам).

Первым был поставлен и решён вопрос о том, обязательно ли индуктор центральной нервной системы должен быть живым? Оказалось, что организатор – дорзальная губа бластопора, будучи убит кипячением, замораживанием, спиртом и т.п., при пересадке в раннюю гастралу всё равно вызывает образование дополнительной нервной пластинки. То есть *жизненная* активность индуктора не обязательна для индукции (это явление было названо «эффектом мёртвого организатора»). Таким образом, снимается вопрос о наличии каких-либо витальных факторов.

Далее решался вопрос о том, необходим ли прямой (физический) контакт между индуктором (крышей первичной кишки) и реагирующей эктодермой ранней гастралы. В условиях *in vivo* этот контакт предотвратить трудно. Поэтому в опытах *in vitro* между крышей первичной кишки и эктодермой гастралы ставили 20-микронный фильтр с диаметром пор 0,8 мк, через которые могли проникать очень большие молекулы, включая молекулы белка. В этих условиях презумптивная эктодерма реагировала образованием нейральных структур.

Существуют физические взаимодействия и без прямого контакта физических тел. Но в любом случае это действие обусловлено самой структурой тела. Однако эмбриональная индукция осуществляется и в том случае, если на мишень подействовать лишь экстрактом ткани организатора, полученным с помощью какого-либо вещества-экстрактора. То есть в данном случае детерминация мишени осуществляется без участия физического тела как такового, а лишь посредством молекул входящих в его состав веществ.

Из сказанного следует, что индукция опосредуется действием неких *химических соединений*. Однако идентифицировать их сложно, что обусловлено исчезающе малым и поэтому недостаточным для химического анализа количеством вещества индуктора. Эту проблему пытались преодолеть как путём подбора известных соединений, так и поиском иных факторов воздействия.

Первоначально нашли, что сама начавшая дифференцироваться нервная пластинка может стать фактором собственной индукции. Нейроиндуктивными свойствами обладали и производные дифференцировки нервной пластинки – кусочки головного мозга. Затем было показано, что и хорда, и осевая мезодерма ещё длительное время после того, как индукция нервной пластинки произошла, сохраняют индукционную способность. В этих обстоятельствах все перечисленные индукторы могли быть названы атипичными. Далее оказалось, что как индукторы эффективны ткани печени, почки, мышц кишки, кожи и многие другие (так называемые гетерогенные индукторы); будучи пересаженными в бла-

стоцель амфибий, ксенотрансплантаты (ткани гидры, насекомых, рыб, рептилий, птиц, млекопитающих) действовали как индукторы. Из этих опытов следовало, что либо индуцирующее вещество *широко распространено*, либо индуктором могут выступать самые *разные вещества*. Было замечено, что если нормальный индуктор сохраняет индукцию, будучи убитым, то к этому способны и многие атипичные индукторы. Более того, некоторые из них именно тогда и приобретают свойства индуктора.

Попытки изолировать активное начало из индуцирующих тканей предприняли С. Уоддингтон и Дж. Нидхэм. Для этого они использовали эфирные экстракты из *тканей эмбрионов амфибий и печени человека* и установили их способность к индукции нервной пластинки; дальнейшая очистка показала, что это вещества стероидной группы. Затем, взяв различные чистые стероиды, эмульгировав их яичным альбумином и коагулировав его, кусочки коагулята подсаживали в бластоцель ранних гаструл и наблюдали слабый индукционный эффект нервной пластинки. На основании этого авторы решили, что индуктор – стероид.

Однако вскоре было показано, что активным оказался и водный экстракт, выделенный после длительного кипячения *мышц*. Выяснилось, что нейтрализующее воздействие на презумптивную эктодерму оказывают самые разные факторы: слабые органические кислоты, выдерживание эксплантата презумптивной эктодермы в слабом растворе метиленового голубого, короткая экспозиция презумптивной эктодермы в солевом растворе разной pH; наконец, индукция нервной системы может стать следствием цитолиза части клеток *самой эктодермы*. Очевидно, что во всех этих случаях механизм дифференцировки отличается от механизма действия индуктора в норме.

Однако случаи *самоиндукции* – когда частично поврежденные ткани индуцируют гомологичные себе образования – свидетельствуют также о выходе из клеток активных веществ, вызывающих индукцию. Но их малые количества затрудняют идентификацию. Путём длительного культивирования тканей индуктора в солевом растворе получали среду, обогащённую выделяемыми им веществами, после чего в её каплю помещали презумптивную эктодерму. В такой обогащённой среде презумптивная эктодерма претерпевала нейтральную дифференцировку и в отсутствие самого индуктора. Однако и в такой среде веществ для химической идентификации индуктора также не хватало; но в ней выявлялись следы РНК и белки. Дальнейшая обработка среды рибонуклеазой (ингибитором РНК) не влияла на эффект индукции, зато обработка трипсином снимала этот эффект. То есть, таким образом, было показано, что вещество, вызывающее индукцию, имеет *белковую природу*.

В ходе любой индукции происходит образование неких структур, т. е. происходит *морфогенез*, поэтому и вещества, его обуславливающие, названы *морфогенами*. Поскольку основу процессов, происходящих в организме, – как жизнеподдержания, так и развития – составляют процессы химические, то понятие морфогена часто используется в исследованиях онтогенетических процессов разного уровня, что будет видно в последующих разделах.

Новый этап исследований молекулярных механизмов эмбриональной индукции начался тогда, когда оказалось возможным связать индукционные процессы, как и вообще клеточную дифференцировку, с экспрессией или репресси-

ей определённых участков генома, ответственных за синтез тех или иных белков. В свою очередь, 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, материальные основы для последующих индукционных процессов закладываются ещё в оогенезе, и непременной составной частью индукционного каскада является описанный выше (см. часть первую) поворот цитоплазмы яйцеклетки при оплодотворении.

Ещё в начальный период изучения индукционных явлений был обнаружен эффект «самонейрализации» культивированных вне зародыша участков покровной эктодермы – возникновение в них островков нейральной ткани без воздействия индуктора. Тогда это вызвало немалое смущение, потому что противоречило взглядам Г. Шпемана на необходимость индуктора для возникновения нейральных производных. Ситуация разъяснилась гораздо позднее, когда выяснился принцип регуляции активности генов.

Это открытие привело к существенному пересмотру традиционных представлений о шпемановской индукции. Если раньше считали, что «базисным» путём 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. Её иногда называют «индукция по умолчанию», поскольку данная дифференцировка нуждается лишь в блокировании BMP, и именно такое блокирование осуществляется шпемановскими индукторами.

2.1.12.4. Молекулярные механизмы, определяющие свойства организатора

С точки зрения изложенных представлений структура и действие индуктора (организатора) выглядят следующим образом (рис. 121).

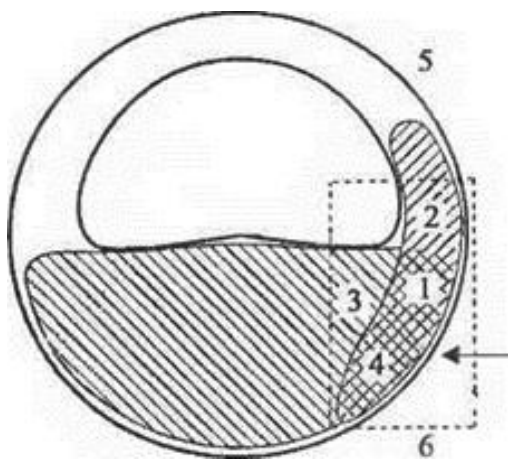


Рис. 121. Структура центра Ньюкупа на стадии бластулы *Xenopus* (по: Gerhart, 2001). Область расположения центра в дорсо-вентральной области зародыша обозначена штриховкой, стрелкой указано место образования бластопора: 1 – автономная область центра с высоким уровнем секреции белков Nodal и Xnr3; 2 – неавтономная область центра с секрецией Xnr3; 3 – неавтономная область центра с секрецией Nodal; 4 – автономная часть центра, расположенная на удалении от компетентных клеток; 5 – область зародыша, клетки которой приобретают свойства организатора только при наличии высоких концентраций Nodal; 6 – клетки презумптивной энтодермы

Разработка молекулярно-биологических методов клонирования генов открыла новые подходы к проблеме организатора. В 1991 г. был клонирован первый специфический ген организатора – *goosecoid*. Расшифровка нуклеотидной последовательности этого гена обнаружила в его составе гомеобокс, наличие которого указывало на то, что *gsc* кодирует какой-то транскрипционный фактор. Инъекция иРНК^{*gsc*} в вентральную область зародыша, подобно трансплантации материала организатора вызывала развитие вторичного зародыша. Несколько позже были открыты ещё несколько генов с аналогичным действием. Выяснилось, что все они являются регуляторными и кодируют транскрипционные факторы, под контролем которых находятся разнообразные гены, в том числе гены секретируемых белков. Именно секретируемые белки определяют способность хордомезодермы выступать в качестве индуктора.

Сравнительно-эмбриологический анализ показал, что специфический для индуктора ген *goosecoid* экспрессируется не только у амфибий, но также на стадии гастрюляции у рыб, птиц и млекопитающих. Регуляторные гены, активность которых обнаружена в области организатора, находятся в определенном соподчинении. Например, *goosecoid* включается позднее гена *bozozok*, так что при мутации *bozozok* экспрессия *gsc* подавляется.

Дифференциальный скрининг библиотеки кДНК организатора шпорцевой лягушки, как сказано выше, позволил выделить ещё одну группу генов, активных в этой области зародыша. Оказалось, что более десятка генов, которые экспрессируются в области организатора, контролируют синтез белков, предназначенных «на экспорт», молекулы которых служат факторами дорсализации. Они поддерживают дифференциацию хордомезодермального зачатка и, вместе с тем, служат необходимым условием нейтрализации прилегающей эктодермы. Выяснилось, что специфичность этого влияния определяется не только природой сигнальных молекул организатора, но не в малой степени – свойствами реагирующей ткани.

Замечательная особенность этих секретируемых белков организатора состоит в том, что все они являются ингибиторами.

Судя по всему, принципиальная схема взаимоотношений между тканями в области организатора характерна для всех позвоночных. Исследования, выполненные на зародышах *Danio rerio*, выявили мутантов, у которых не развивались дорсальные структуры, в частности, не происходила нейтрализация. Наиболее сильная вентрализация зародыша наблюдалась при мутации гена *chordino*, гомолога гена *chordin* ксенопуса. Напротив, при мутации *swirl*, которая затрагивает белок BMP2, отмечалась дорсализация зародыша. Такой же эффект имела мутация *mini-fin*, нарушающая нормальную функцию гомолога *tolloid/xolloid*: отсутствие нормальной металлопротеазы вызывало полную разбалансировку механизма формирования дорсо-вентральной оси зародыша.

Согласно современным данным, наблюдаемая в области организатора нейтрализация эктодермы осуществляется по принципу «ингибирования ингибитора»: подавляя активность молекул BMP и Wnt, организатор создает непреодолимые препятствия для дифференциации производных всех трёх зародышевых листков в направлении формирования вентральных структур (рис. 122).

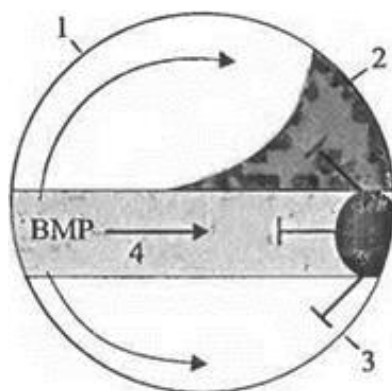


Рис. 122. Антагонистические взаимодействия секретируемых факторов организатора Шпемана и BMP (по: De Robertis et al., 2001)

Структура и функции организатора. Ещё в экспериментах 1930-х гг. по трансплантации последовательно расположенных вдоль передне-задней оси кусочков организатора в полость бластулы О. Мангольд показал, что на стадии поздней гаструлы организатор неоднороден. Передние его участки индуцировали головные структуры, вследствие чего получили наименование *головного организатора*, задние отрезки индуцировали только туловищные и хвостовые структуры – соответственно материал хордомезодермы, расположенный в непосредственной близости от бластопора, называли туловищным организатором.

Согласно современным представлениям, на стадии ранней гаструлы и позднее организатор состоит из трёх частей, которые различаются как по происхождению, так и по функциональному значению. В составе организатора различаются передняя энтодермальная область, головной организатор и туловищный организатор (рис. 123).

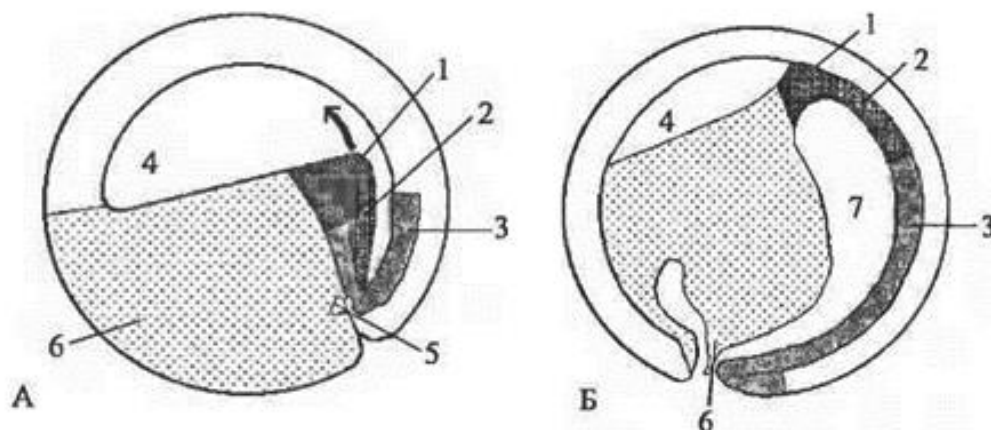


Рис. 123. Схема закладки основных частей организатора на стадии ранней (А) и средней (Б) гаструлы (по: Gerhart, 2001): 1 – энтодермальная часть организатора; 2 – головной организатор; 3 – туловищно-хвостовой организатор; 4 – бластоцель; 5 – бутылковидные клетки; 6 – архентерон; 7 – энтодерма; стрелкой показано направление движения клеток организатора

Самая передняя область организатора формируется в дорсальной маргинальной зоне за счёт глубинной содержащей желток энтодермы. В ходе гаструляции клетки данной области в составе архентерона перемещаются в переднем направлении, а затем дифференцируются как зачаток печени. С энтодермальной частью организатора связана индукция наиболее передних нейральных структур, так как здесь секретируются белки *Dickkopf* и *Cerberus*, противодей-

ствующие факторам BMP и Wnt. Благодаря тому что Cerberus обладает способностью блокировать также действие факторов семейства Nodal, в этой области предотвращается возможность образования мезодермы из презумптивной эктодермы. С областью передней энтодермы связана также индукция сердца.

Головной организатор состоит из двух субрегионов: субрегиона глоточной энтодермы и субрегиона проспективной прехордальной мезодермы.

Первый возникает в виде бутылковидных клеток, которые затем приобретают вид обычного эпителиального пласта. В ходе дифференциации зародыша этот зачаток даёт выстилку глотки, жаберные карманы и образует щитовидную железу. Эта часть организатора индуцирует образование жаберных дуг, а также жаберных щелей и эпибранхиальных плакод. Материал проспективной прехордальной мезодермы образует дно черепа и некоторые элементы челюстного аппарата. Экспрессируя секретлируемые белки Chordin, Noggin, Follistatin и Frzb, он обеспечивает образование структур передней нервной пластинки. С этой областью организатора связана индукция вентральных структур мозга. Репрессируя активность Shh в зачатке переднего мозга, он способствует разделению единого вначале зачатка глаза на два симметричных. В результате экспрессии Frzb, который инактивирует белки Wnt, предотвращается постериоризация данной области. Есть основания предполагать, что с данной областью организатора связана индукция сердца.

Туловищно-хвостовой организатор в свою очередь также подразделяется на два субрегиона: область проспективной энтодермы и область проспективной хордомезодермы. Область проспективной энтодермы индуцирует лежащую под ней хордомезодерму и дифференцируется как крыша кишки, из состава которой выделяется гипохорд, расположенный между хордой и кишкой тяж клеток, функция которого состоит в индукции спинного кровеносного сосуда. Весьма разнообразны функции проспективной хордомезодермы, которая при дифференциации зародыша образует хорду. Она ответственна за нейрализацию нервной пластинки и обеспечивает постериоризацию нервной ткани, которая вследствие этого формирует задний и спинной мозг. Активность хордомезодермы важна для детерминации свойств клеток туловищного нервного гребня, которые отличаются от свойств соответствующих клеток головного отдела. Она участвует в дорсализации мезодермы. Синтезируемые здесь белки Chordin, Noggin и Follistatin необходимы, в частности, для формирования сомитов, тогда как секреция Shh индуцирует в сомитах образование склеротома, а в нервной трубке – её дно. С тем же фактором Shh связывают формирование гипохорда из крыши кишки, а также закладку зачатка поджелудочной железы.

Таким образом, нейрализация эктодермы происходит «по умолчанию», т. е. в случае отсутствия особого вентрализирующего сигнала. С этой точки зрения детерминация нейральной судьбы эктодермы – это реализация некоего «основного состояния» системы. Для того чтобы развитие зачатка пошло в направлении формирования нейральных структур, необходимо лишь, чтобы организатор осуществил противодействие вентрализирующему индуктору. Другими словами, организатор по своей сути является «антииндуктором».

По-видимому, процесс нейрализации имеет несколько этапов. Заключительный этап, на котором происходит окончательный выбор между дорсальной

и вентральной судьбой, охарактеризован достаточно полно. Однако молекулярные механизмы, создающие предпосылки нейрализации и формирующие то, что экспериментаторы называют «основным состоянием», пока не раскрыты.

2.1.12.5. Компетенция эмбриональной ткани

Ещё в самом начале исследований первичной эмбриональной индукции было обнаружено, что не любая ткань может воспринимать действие того или иного индуктора, т. е. не любая является для него мишенью. Она должна обладать неким специфичным качеством.

Свойство, способность 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. Почему Шпеман и называл иницирующую ткань *организатором*. Однако оказалось, что сами по себе реагирующие ткани обладают способностью «отбирать» или видоизменять (модулировать) поступающие к ним сигналы. Впервые это было продемонстрировано красивым опытом, поставленным 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 сейчас (рис.124).

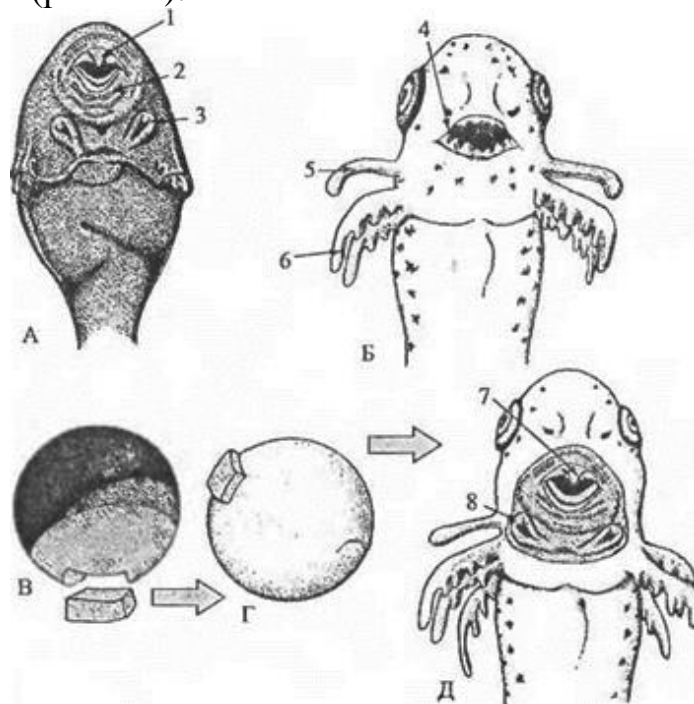


Рис. 124. Опыт О. Шотте и Г. Шпемана по трансплантации презумптивной брюшной эктодермы (по: Muller, Hassel, 1999): А – головастики лягушки, вид с вентральной стороны: 1 – роговая челюсть; 2 – роговые зубы; 3 – присоски; Б – личинка саламандры: 4 – дентиновые зубы; 5 – балансеры; 6 – жабры; В, Г – трансплантация презумптивной брюшной эктодермы зародыша лягушки на презумптивный передний конец зародыша саламандры; Д – химерная личинка саламандры с характерными для лягушки ротовыми структурами (7) и присосками (8), которые сформировались из брюшной эктодермы лягушки

Данный опыт был посвящён изучению индукционных воздействий, необходимых для образования ротовых структур у бесхвостых и хвостатых амфибий. У этих животных 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, было установлено, что *каждый* из этих типов структур может возникнуть из *любого* участка вентральной эктодермы зародыша, если этот участок будет пересажен в ротовую область. Следовательно, стенка эмбриональной глотки побуждает накрывающую её ткань развиваться в ротовые структуры, т. е. является для неё индуктором.

А как мишень воспримет действие чужеродного индуктора, если участок вентральной эктодермы лягушки пересадить в ротовую область тритона и обратно? Останется ли он к нему «глухим» или подчинится сигналу построить чужеродные структуры?

Результат оказался третьим: а) ткань *восприняла* сигнал от чужеродного индуктора, но б) *«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 и такую способность.

Позже мы познакомимся с другими примерами такого же рода (из которых особенно примечателен факт индукции конечности слуховым пузырьком), а сейчас вернёмся к «индукции по умолчанию». Данный тип индукции свидетельствует о том, что в компетентных клетках уже присутствуют структуры, способные реализовать сложные сигналы, необходимые, например, для нейтрализации. Следовательно, внешние индукторы действуют в данном случае лишь как *пусковые механизмы (триггеры)*, запускающие уже практически *готовую сигнальную систему*.

Примером компетенции клеток зачатка может служить индукция хрусталика при взаимодействии глазного пузыря и эктодермы, взятых от крыс с разным генетическим статусом. В этом эксперименте исследовали индукцию хрусталика при разных комбинациях тканей, взятых от животных дикого типа (Wt) и от гомозиготных мутантов по гену *Pax6* (табл. 3).

Таблица 3. Зависимость индукции хрусталика при рекомбинации тканей крыс с различным генетическим статусом (по: Fujiwara et al., 1994)

| Взаимодействующие ткани | | Индукция хрусталика |
|---|---|---------------------|
| Глазной пузырь | Эктодерма | |
| Wt | Wt | Есть |
| <i>Pax6</i> ⁻ / <i>Pax6</i> ⁻ | Wt | -/- |
| Wt | <i>Pax6</i> ⁻ / <i>Pax6</i> ⁻ | Нет |
| <i>Pax6</i> ⁻ / <i>Pax6</i> ⁻ | <i>Pax6</i> ⁻ / <i>Pax6</i> ⁻ | -/- |

Как видно из данных таблицы, в рассматриваемом случае положительный исход индукции определяется *не тканью индуктора*, но особенностями *реагирующей* ткани. В случае гомозиготной мутации $Rax6^{-}/Rax6^{-}$ реагирующая ткань не обладает компетенцией и хрусталик не образуется. Если же эктодерма берётся от животного дикого типа, то хрусталик индуцируется даже в том случае, когда индуктор взят от мутантной формы. Эти наблюдения подтверждаются данными о том, что *in vivo* при нуль-мутации $Rax6^{-}/Rax6^{-}$ у зародышей глаза не развиваются.

2.1.12.6. Инструктивные и пермиссивные взаимодействия

Различают также два способа индуктивных взаимодействий.

1) При *инструктивном* взаимодействии сигнал из индуцирующей клетки необходим для активации экспрессии какого-либо гена в отвечающей на сигнал клетке – без индуцирующего воздействия последняя не будет дифференцироваться в определённом направлении. Например, если глазной пузырёк поместить под не свойственный ему район головной эктодермы, он индуцирует в этом районе хрусталик в манере инструктивного взаимодействия. Возможно, что всем инструктивным взаимодействиям свойственны три главные черты:

а) в присутствии ткани А отвечающая ткань Б дифференцируется в определённом направлении;

б) в отсутствие ткани А отвечающая ткань Б не дифференцируется в этом направлении;

в) в отсутствие ткани А, но в присутствии ткани В ткань Б, тем не менее, не дифференцируется в известном направлении.

2) Второй тип индукции – *пермиссивное* взаимодействие. При нём отвечающая ткань готова дифференцироваться в определённом направлении и ей необходим только сигнал из окружающей среды, чтобы подтолкнуть клетки отвечающей ткани на этот путь дифференцировки. Например, многие ткани способны к дифференцировке, если клетки, её составляющие, контактируют с твёрдым субстратом, содержащим фибронектин или ламинин.

Итак, подведём некоторый итог рассмотренному.

Эмбриональная индукция – межклеточное взаимодействие индуктора и реагирующей системы, в результате которого изменяется направление развития последней. Индуктором могут быть ткань, зачаток, клетка, вырабатывающие сигнальные молекулы, действие которых вызывает изменение потенции развития ткани-мишени.

Реагирующая ткань, или *ткань-мишень* – особым образом дифференцированная ткань, которая характеризуется *компетенцией*, т. е. способностью воспринять сигнальные молекулы и адекватным образом на них отреагировать (рис. 125).

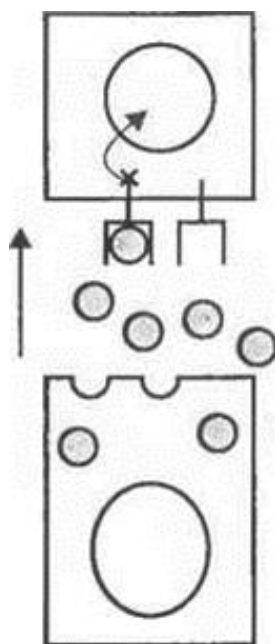


Рис. 125. Схема взаимодействия индуктора и реагирующей ткани (по: Дондуа, 2004)

Важно подчеркнуть, что эмбриональная индукция – не односторонний процесс, а взаимодействие двух специально подготовленных для такого взаимодействия зачатков или клеток.

Эмбриональная индукция является важнейшим фактором развития всех многоклеточных животных. Она реализуется как на тканевом уровне, когда взаимодействие происходит между зачатками эпителиальной природы или между мезенхимными и эпителиальными зачатками, так и на уровне отдельных клеток. Эмбриональная индукция определяет как *дифференциацию клеток*, так и *морфогенетические процессы*, координируя их в пространстве и во времени; она обеспечивает эпигенетическую связь между стадиями развития возрастающей сложности.

У позвоночных принцип эмбриональной индукции лежит в основе формирования практически всех органов, независимо от их принадлежности к тому или иному зародышевому листку (рис. 126). Так, индуктивные взаимодействия между мезенхимой и эктодермальным эпителием лежат в основе развития волоса, пера, чешуи, зубов, потовых и молочных желез. Печень, лёгкие, поджелудочная и слюнные железы возникают в результате индуктивных взаимодействий между мезенхимой и эпителиями энтодермальной природы. Развитие почки обусловлено индуктивными процессами, в которых участвует мезодермальный эпителий.

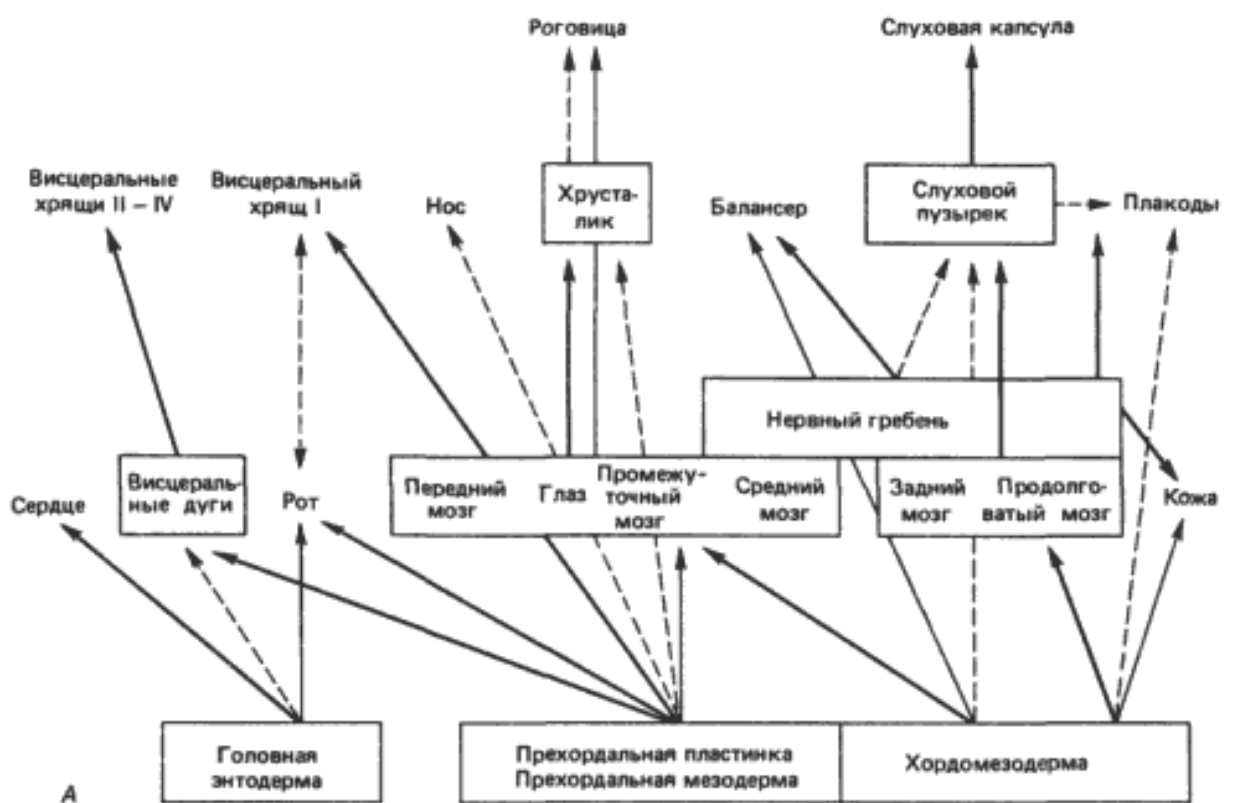


Рис. 126. Индукционные взаимодействия и каскадные процессы в развитии амфибий (по: Mangold, 1961): А – индукционные процессы в развитии головы; Б – индукционные процессы в развитии туловища

В учебной литературе явления детерминации частей в ходе развития традиционно излагают прежде всего на основе классических экспериментов конца XIX – начала XX в., поскольку они чрезвычайно наглядны и потому убедительны. Но есть у них и существенный недостаток – морфологический результат (а очень часто неудачный) приходится сравнительно долго ждать. В большинстве же случаев по большому счёту нет необходимости получить конкретную структуру или организм: необходимо лишь обнаружить старт дифференциации. То есть, по сути, достаточно зафиксировать факт экспрессии конкретного, интересующего в том или ином случае гена – факт пуска синтеза того или иного белка. Для этого в настоящее время существуют точные экспресс-методы решения этой задачи. Например, иммунологический метод, который позволяет абсолютно точно распознавать наличие конкретного интересующего в том или ином случае белка.

2.2. РОСТ

Рост – поступательное (ациклическое) изменение показателей массы и размеров тела.

Как следует из определения, понятие включает в себя как увеличение, так и уменьшение этих параметров.

Приросты массы могут происходить двумя путями:

1) за счёт увеличения количества *неорганических* веществ, аккумулируемых организмом (накопление солей в скелете, набухание тканей); 2) за счёт увеличения количества непосредственно *живой* протоплазмы.

Чаще эти процессы протекают раздельно. Например, увеличение массы растений путём всасывания воды происходит в тот период развития, когда клеточные деления уже прекратились и масса живой протоплазмы не растёт; рост скелетных игл многих беспозвоночных тоже не связан с увеличением числа клеток, их образующих. С другой стороны, увеличение живой массы в эмбриональный или ранний постэмбриональный периоды слабо или вовсе не связано с аккумуляцией минеральных веществ.

Существуют, однако, случаи, когда рост живой и неорганической массы идет согласованно. При этом имеется камбиальная зона, в которой клетки размножаются, а выйдя из неё, ороговевают или минерализуются. Так происходит рост раковин, рогов и зубов и т. п.

Рост *за счёт живой протоплазмы*, в свою очередь, представлен двумя типами:

- 1) *ауксетичный* и
- 2) *пролиферационный*.

1) При *ауксетичном* росте происходит увеличение *размеров клеток*, которые при этом *не делятся*. Этот способ роста не слишком распространён. Он наблюдается у коловраток, круглых червей, личинок насекомых. Нередко это связано с *полиплоидизацией*, что прежде всего имеет место у растений. Но и у животных это встречается довольно часто; в отдельных группах беспозвоночных имеются $3n$ и $4n$ популяции. При этом отмечаются две чёткие тенденции:

а) по мере *увеличения пloidности* увеличивается *размер клеток*, но

б) *уменьшается их число*. В результате чего у большинства животных аутополиплоидизация существенно не влияет на рост особи и не приводит к увеличению конечных результатов. Благодаря этому сохраняются некие оптимальные для данного вида размеры тела.

2) *Пролиферационный* рост обеспечивается, как следует из названия, за счёт *размножения* клеток.

В свою очередь, различают два его варианта:

а) *мультипликативный* и

б) *аккреционный*.

а) При *мультипликативном* росте обе образовавшиеся клетки вновь делятся и т. д. В результате увеличение числа клеток происходит в геометрической прогрессии: $N_n = 2^n$, где N_n – число клеток через n делений.

Такой механизм обеспечивает наибольший вклад в увеличение массы организма. Но в чистом виде он либо не встречается, либо быстро заканчивается (характерен для эмбрионального и раннего постэмбрионального периодов).

б) При аккреционном росте после каждого последующего деления вновь в деление вступает лишь одна из образовавшихся клеток, в результате чего увеличение числа клеток происходит в арифметической прогрессии:

$$N_n = 2n.$$

Обычно это связано с разделением ткани на камбиальную и дифференцированную зоны и с постоянным переходом клеток из первой зоны во вторую; при этом сохраняется постоянное соотношение размеров этих зон. Это характерно для органов, где происходит прирост или обновление клеточного состава в течение всей *постэмбриональной* жизни особи (слизистых покровов кишечника, дыхательных путей и др., где выходящие из зоны размножения клетки, пройдя определённый путь дифференцировки, гибнут), а также происходит там, где клетки *отмирают*, но *сохраняются* (рога, волосы, зубы, раковины и т. п.).

Иногда выделяют в качестве отдельного вида *рекуррентный* рост – промежуточный между мультипликативным и аккреционным. В этом случае делятся обе клетки, но с разрывом в одно поколение; таким образом, число клеток является числом ряда Фибоначчи: 1, 3, 5, 8, 13, 21 и т. д.

Такой рост на клеточном уровне редок. Однако рост апикальных меристем высших растений, измеряемый числом и расположением целых зачатков (листьев, лепестков, чешуек), как правило, описывается таким рядом. 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.

2.2.1. Уравнения роста

Из всех компонентов развития рост доступнее всего для количественного описания прежде всего потому, что его можно считать самым длительным в онтогенезе, относительно монотонным и лишённым разрывов.

С давних пор авторы спорят о *сущности* уравнений роста. «*Описательная*» их ценность противопоставляется «*познавательной*». Сторонники *первого* видят в уравнении лишь удобный способ *описать* эмпирическую кривую роста и получить формулу, позволяющую, при имеющихся значениях аргумента (*возраста*), с заданной точностью (достаточной для решения конкретной задачи) отыскать значение *функции* (*веса, линейного промера*).

Вторые считают, что уравнения роста выражают (или, во всяком случае, должны выражать) некие *физиологические особенности*.

В любом случае надо помнить, что даже точное математическое описание процесса ещё не равнозначно его объяснению. Большинство уравнений роста, которые будут рассмотрены, создавались как чисто феноменологические, и лишь позже появились некоторые обобщающие их принципы. Различия в точках зрения также определены разными целями исследования.

Но обычно изменение *размеров* тела рассматривается как функция *времени* (возраста): $W = f(t)$.

При этом все уравнения отражают одну общую закономерность: *уменьшение с некоторого момента удельной скорости роста по мере увеличения возраста особи* (рис.127).

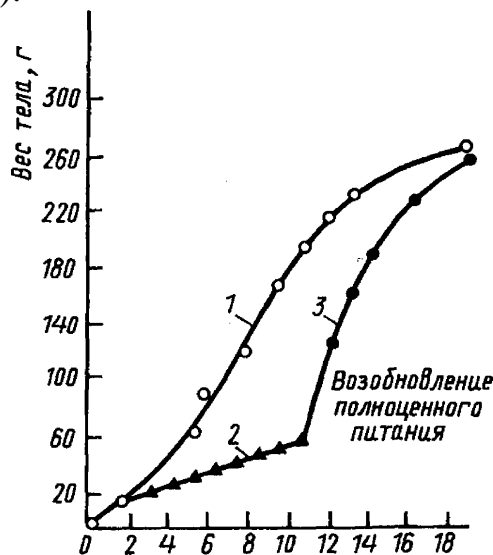


Рис.127. Кривая роста для лабораторных крыс (по: Мина, Клевезаль, 1976): 1 – рост при нормальных условиях питания; 2 – рост в условиях голодания; 3 – компенсаторный рост после прекращения голодания

Не одно животное не растёт беспрестанно, хотя многие растут на протяжении всей жизни. В одних случаях предел роста имеет вполне реальный смысл – его достигают животные многих групп. В других случаях предельные

размеры определяются как *положение асимптоты кривой роста* и ни одна особь реально не достигает предельного размера.

Казалось бы, «конечный» и «асимптотический» рост должны описываться разными уравнениями. Однако фактически оказывается, что уравнениями, описывающими, строго говоря, асимптотический рост, удаётся вполне удовлетворительно описать и конечный рост, приняв реальный предельный размер за *асимптоту*.

2.2.1.1. Весовые и линейные характеристики

Итак, рассматривая ростовые процессы, имеют в виду показатели или массы тела, или его размеров

Вес – более «ёмкая» и «чуткая» характеристика, лучше отражающая физиологическое состояние организма. Вместе с тем именно это заставляет усложнять определения роста, чтобы исключить влияние обводнения, жиронакопления, наполнения пищеварительного тракта и т. п. Поэтому *длина особи* – более *стабильный* и потому более *устойчивый* показатель. Но возможен и рост, *не сопровождающийся увеличением длины*.

В конечном счёте, имеется и взаимозависимость массы (веса) и длины особи. Пренебрегши временными изменениями соотношения *веса* (W) и *длины* (L), рост можно описать уравнением, где W фигурирует в качестве функции длины. Зависимость W от L , как правило, *криволинейна*. Наиболее универсально уравнение $W = aL^b$.

Чаще всего оно используется в форме $\lg W = \lg a + b \lg L$.

Лишь в очень редких случаях при исследовании роста многоклеточных животных необходимо подсчитывать точное число клеток. Как правило, интерес представляет усреднённый прирост массы зачатков, каждый из которых состоит из очень большого числа клеток.

2.2.1.2. Уравнения мультипликативного роста

Для уравнения мультипликативного роста у самого явления заимствуется принцип *автокаталитического* роста, т. е. размножение каждой единицы живой массы.

Одно из известных уравнений мультипликативного роста («уравнение С. Броди») в дифференциальной форме выглядит следующим образом:

$$\frac{dW}{dt} = kW.$$

Из него вытекает, что *скорость роста* $\left(\frac{dW}{dt}\right)$ постоянна.

Более удобная форма этого уравнения $\left(\frac{1}{W}\right)\left(\frac{dW}{dt}\right) = k$, что свидетельствует о постоянстве *удельной* скорости роста – роста единицы массы ткани за единицу времени.

Интегрируя, получаем следующее уравнение: $\ln W = kt$; потенцируя, получаем $W = e^{kt}$.

У большинства организмов скорость мультипликативного роста в ходе развития снижается.

В полулогарифмических координатах при $k = \text{const}$ график представляет собой прямую (рис. 128):

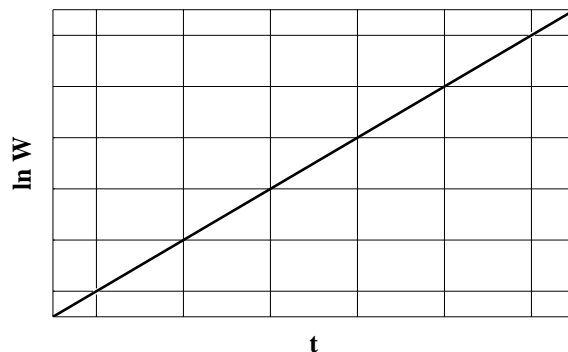


Рис. 128. График роста $\ln W = kt$

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.

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, но, 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 процесс, управляемый извне.

Первое направление представлено довольно пёстрым набором математических концепций роста: некоторые из них носят явно феноменологический характер, другие же содержат указания на биологический смысл рассматриваемых величин.

Достоинством приведённого уравнения Броди является его простота. Однако при необходимости описать весь период роста животного оно не подходит, так как на протяжении этого периода может происходить как увеличение, так и уменьшение массы тела.

Это учитывает уравнение Л. фон Берталанфи (1901–1972). В 20-е гг. XX в. А. Пюттер и Л. Берталанфи предложили простое физиологическое истолкование процесса 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

$$\frac{dW}{dt} = AW^m - KW^n,$$

где W – вес организма, A – «константа анаболизма»; K – «константа катаболизма». n можно принять равным 1 «в качестве физиологически правдоподобной аппроксимации и особенно принимая во внимание тот факт, что потери веса при голодании пропорциональны весу тела».

В этом случае получается уравнение $\frac{dW}{dt} = AW^m - KW$. Интегрируем:

$$W_t = \left\{ \frac{A}{K} - \left[\frac{A}{K} - W_0^{(1-m)} \right] e^{-(1-m)Kt} \right\}^{\frac{1}{1-m}},$$

где W_0 – вес при $t = 0$.

Полагая W_0 малым по сравнению с $\frac{A}{K}$, получаем:

$$W_t = \left[\frac{A}{K} (1 - e^{-(1-m)Kt}) \right]^{\frac{1}{1-m}}.$$

При $t \rightarrow \infty$ $W_t \rightarrow \left(\frac{A}{K} \right)^{\frac{1}{1-m}}$.

Обозначив $\left(\frac{A}{K} \right)^{\frac{1}{1-m}}$ как W_∞ (предельный вес), получаем

$W_t = W_\infty (1 - e^{-(1-m)Kt})^{\frac{1}{1-m}}$ – уравнение Л. фон Берталанфи.

2.2.1.3. Уравнение аккреционного роста:

$\frac{dW}{dt} = k$, т. е. в этом случае скорость роста постоянна.

2.2.2. 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. 129, А). В их растущих верхушках клеточные деления вообще отсутствуют: деления 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 растёт (а точнее, продвигается в пространстве, закономерно изменяя свою форму и в конце концов формируя гидрант), даже будучи отрезанной от зоны клеточного размножения (рис. 129, Б). Её рост осуществляется путём последовательных пульсаций, каждая с периодом в несколько минут. 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 апикальными концами. Скорость этого передвижения – порядка 1 мкм/с. Хотя в последней фазе побег несколько укорачивается, но часть достигнутого на предыдущей фазе прироста сохраняется, так как на верхушке побега всё время выделяется застывающий впоследствии наружный скелет – перисарк (рис. 129, А, пс). Он фиксирует часть достигнутого прироста и служит опорой для верхушечных клеток.

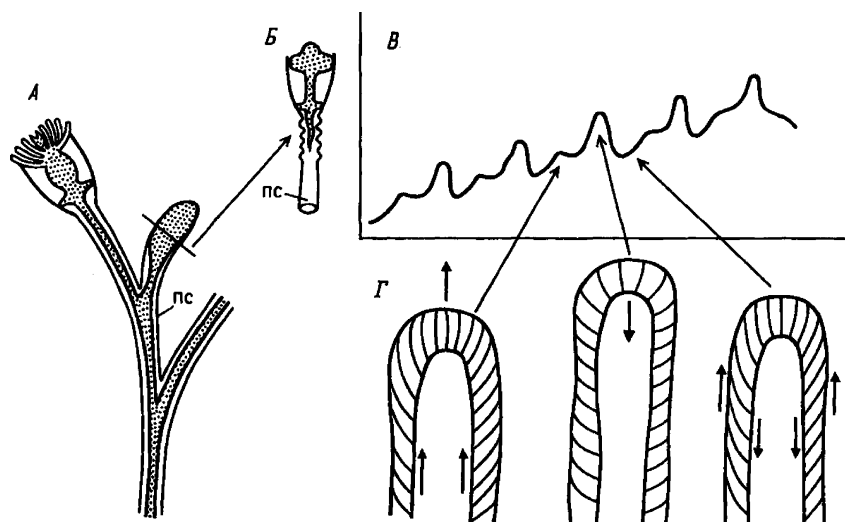


Рис. 129. Пульсационный линейный рост у гидроидных полипов (по: Белоусов, 2005): А – общий вид участка колонии; пунктиром отмечены зоны пролиферационной активности, расположенные проксимальнее растущей верхушки; Б – отрезанная верхушка продолжает продвигаться в направлении роста, строит «чехлик» из перисарка (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

Пульсационный рост – довольно распространенное явление. Он также описан у губок, зародышей рыб, у красных и бурых водорослей.

Такая же независимость роста от размножения клеток присуща волосатым 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 эпидермальных производных – перьев, чешуй, зубов. Нужно отметить, что интенсивность выброса в кровяное русло из костного мозга сформированных там клеток крови также не зависит от темпа пролиферации стволовых клеток.

2.2.3. Аллометрический рост

Предшествующими уравнениями описывается рост организма в целом, т. е. рост рассматривается как чисто *скалярный* процесс.

Однако реально рост *пространственно организован*, т. е. разные части организма растут с разной скоростью, в результате чего изменяются его *пропорции*. И эти изменения строго координированы.

Какова бы ни была природа этой координации, формально в качестве фактора, определяющего размеры части, мы можем рассматривать общие размеры организма, т. е. рассматривать рост какой-либо части относительно последних.

Если зависимость частей тела от общих размеров организма очевидна, то *форма* этой зависимости а priori непредсказуема.

Итак, нужно проследить *изменение пропорций* тела в процессе онтогенеза. Такие исследования проводят, представляя *размерную характеристику* (вес, линейные размеры) части как функцию *общих размеров* другой части. Наблюдаемые при этом изменения анализируемой размерной характеристики называют *относительным*, или *аллометрическим*, ростом части тела.

Уравнение аллометрического мультипликативного роста может быть выведено следующим образом.

Напишем уравнение Броди для одной размерной характеристики (1) и для другой (2):

$$\frac{dx}{dt} = k_1 x \quad (1) \text{ и } \frac{dy}{dt} = k_2 y \quad (2).$$

Делим уравнение (2) на уравнение (1); при этом t сокращается:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{k_2}{k_1} \frac{y}{x}.$$

Обозначив $\frac{k_2}{k_1}$ как k , получаем

$$\frac{dy}{dx} = k \frac{y}{x}.$$

Или в *интегральной логарифмической* и *потенцированной* формах получаем так называемое уравнение Дж. Гексли (1887–1975):

$$\ln y = k \ln x + \ln b \quad y = bx^k$$

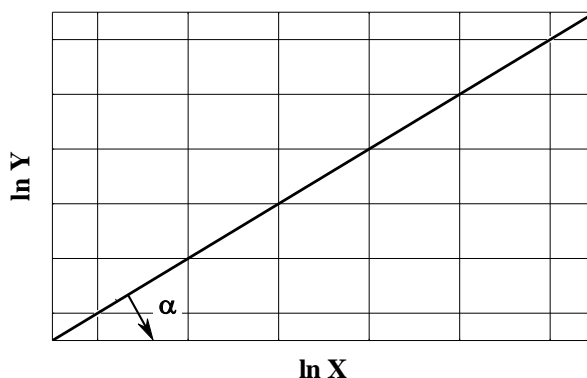


Рис. 130. График $\ln y = k \ln x + \ln b$

k – так называемый *коэффициент аллометрии*. Он имеет чёткую интерпретацию как тангенс угла (α) наклона к оси абсцисс. Как видно из графика (рис. 130), в случае положительной аллометрии $\angle \alpha > 45^\circ$;

в случае отрицательной аллометрии $\angle \alpha < 45^\circ$

и в случае изометрии $\angle \alpha = 45^\circ$.

Линейность аллометрических соотношений выдерживается в весьма широких пределах. Она соблюдается не только при какой-то одной относительной абсолютной скорости роста, но и при любых незакономерных её вариациях.

Аллометрические соотношения приложимы не только к *весу*, но и к *размерным* показателям.

Постоянство k выдерживается обычно весьма точно на достаточно длительных отрезках развития: различия порядка 0,01 – уже устойчивые, генетически детерминированные расовые или видовые признаки.

Таким образом, *аллометрический рост* – одно из основных средств достижения видоспецифичности формы.

Один особенно интересный пример аллометрии в ходе развития обсуждается Гексли в 1932 г. У некоторых видов муравьёв рабочие особи полиморфны, причем самые крупные рабочие, у которых головы и челюсти чрезмерно велики, выполняют функции солдат. Такой ряд рабочих особей изображен на рис. 131, где приведён также график отношения размера головы (x) к размерам туловища (y) для рабочих особей одного вида. В пределах вида эти отношения для особей различных размеров укладываются в одну аллометрическую кривую. Это означает, что, хотя более крупные особи выглядят иначе, чем мелкие, из-за своих огромных голов и челюстей, весь этот ряд в целом отражает проявление одного генетически детерминированного закона роста.

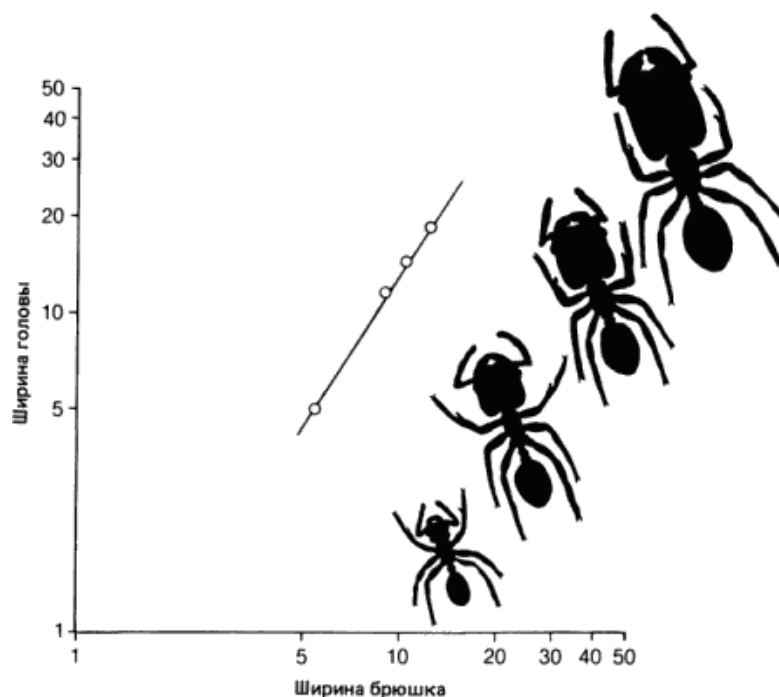


Рис. 131. Аллометрическая зависимость между размерами головы и тела у муравья *Pheidole instabilis* (по: Huxley, 1932; с изменениями)

Биологический смысл аллометрического роста (т. е. смысл изменения пропорций в ходе онтогенеза) заключается в следующем: организму в ходе роста нужно сохранить не геометрическое, а *физическое* подобие, в частности, не превышать определённых соотношений массы тела и размеров опорных и двигательных органов (рис. 132).

Это понятно из следующего примера: с ростом тела масса возрастает в 3-й степени, а сечение костей – лишь во 2-й; следовательно, чтобы выдержать нагрузку растущей массы тела, кости должны расти непропорционально быстро: если y – диаметр кости, то x должно быть больше 1. В противном случае кости просто сломаются.

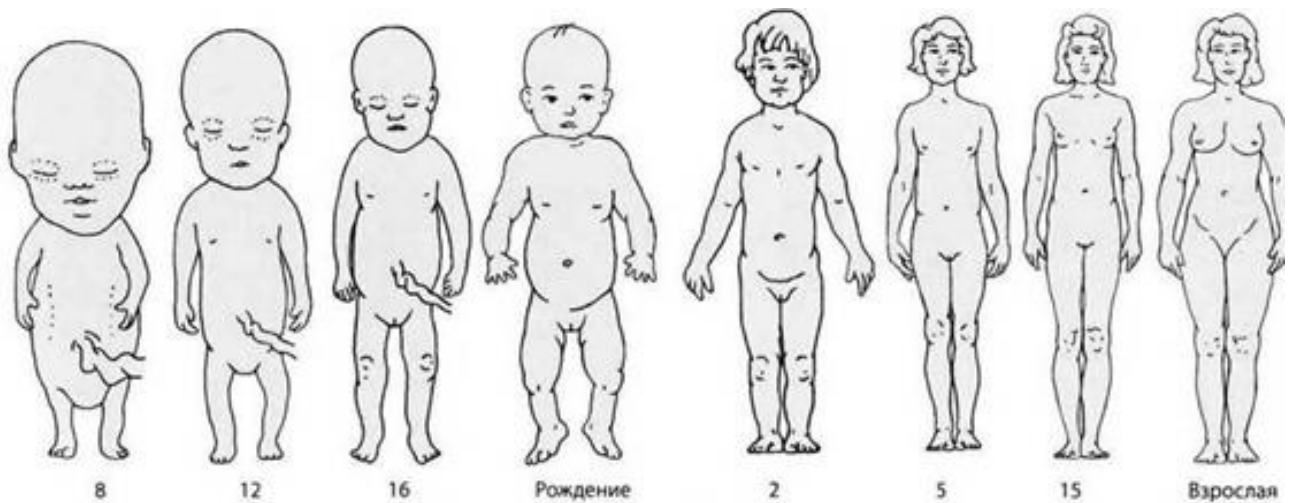


Рис. 132. Аллометрия у человека (по: Moore, 1983): голова зародыша относительно велика, по сравнению с остальным организмом; в постэмбриональный период голова растёт медленнее, чем туловище, руки и ноги

Аллометрия аккреционного роста. Аллометрические уравнения для аккреционного роста выводятся аналогично тому, как это было сделано для мультипликативного роста.

Взяв за основу приведённое выше уравнение аккреционного роста:

$$\frac{dW}{dt} = k,$$

получаем $x = ku$,

где x и u опять-таки могут быть разными величинами, в том числе размерами одного зачатка в различных направлениях. Из полученного уравнения следует, что при аккреционном росте (в противоположность 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

$$\frac{dW}{dt} = k, \text{ приняв за } x \text{ направление радиуса } R \text{ спирали, а за } y -$$

направление вдоль поверхности раковины (тангенциальное). Тогда $dx = dR$, а для любой спирали элемент ее дуги

$$dy = R \cdot d\alpha,$$

где α – центральный угол данного элемента дуги. Подставляя полученные выражения в исходное уравнение, имеем

$$dR = kR \cdot d\alpha,$$

или в интегральной форме

$$\ln R = k \alpha.$$

Это – широко известное уравнение логарифмической спирали, которое описывает форму многих раковин. В случае объемных (турбоспиральных) раковин исходное уравнение надо написать для каждого измерения отдельно, причем их коэффициенты в общем случае будут неодинаковыми.

2.2.3.1. Градиенты роста

Если формулой Гексли описать рост отдельных частей органа или частей организма, часто значения k образуют *распределение* с одним максимумом («центр роста»). Так, у конечности краба k проксимального конца равно 0,9, срединной части – 1,0, дистального конца – 1,05, т. е. рост усиливается в проксимально-дистальном направлении. У овцы – наоборот и т. д.

Таким образом, нередко наблюдается так называемый «*градиент роста*». Он отмечается и для всего тела животного: например, у жука-оленья k мандибул составляет 2,4, thorax – 10; следовательно, в данном случае имеет место передне-задний градиент роста.

Модификации градиентов роста также представляют собой распространённый способ видовых изменений формы. Здесь можно различать два типа изменений.

1) Первый состоит в усилении или ослаблении градиентов без изменения их направления.

2) Второй может быть связан с изменениями направлений ростовых градиентов путём 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 Д'Арси Томпсон (1860–1945). Он применил для их описания метод «трансформации координат». Если наложить на контур целого животного или какого-либо органа прямоугольную сетку ко-

ординат, а потом подвергать её достаточно простым непрерывным деформациям (растяжению, сжатию, скосу), то, зарисовав тот же контур в деформированной координатной сетке, можно получить реальные формы видов, родственников исходному (рис. 133).

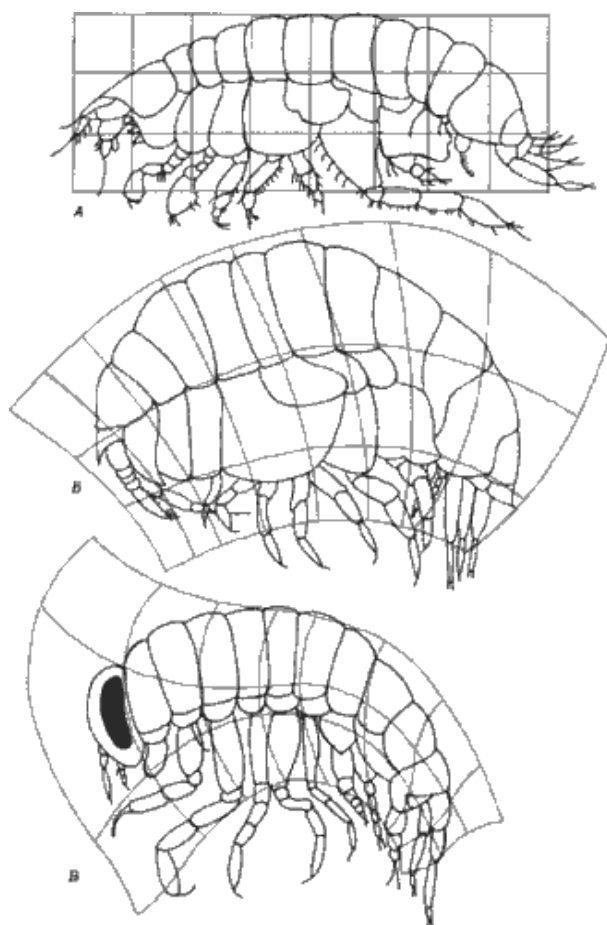


Рис. 133. Изменения общей формы тела у некоторых равноногих рачков (по: Thompson, 1961): А – вид изображён в прямоугольной системе координат; Б и В – деформация соответствующих решёток для двух других видов иллюстрирует изменения пропорций в процессе эволюции

Нетрудно убедиться в том, что такие 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. Эти построения красивы, но необходима ещё большая работа для понимания того, какие законы они выражают и какого размера систематические группы могут быть охвачены этими законами.

2.2.4. Конформный рост

Приложение к анализу ростовых процессов метода трансформации координат позволило выявить ещё 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. Из рис. 134 видно, что конформный рост необходимо связан с наличием ростовых градиентов. С соблюдением конформности растёт 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 звеньями – сохранять прежние значения.

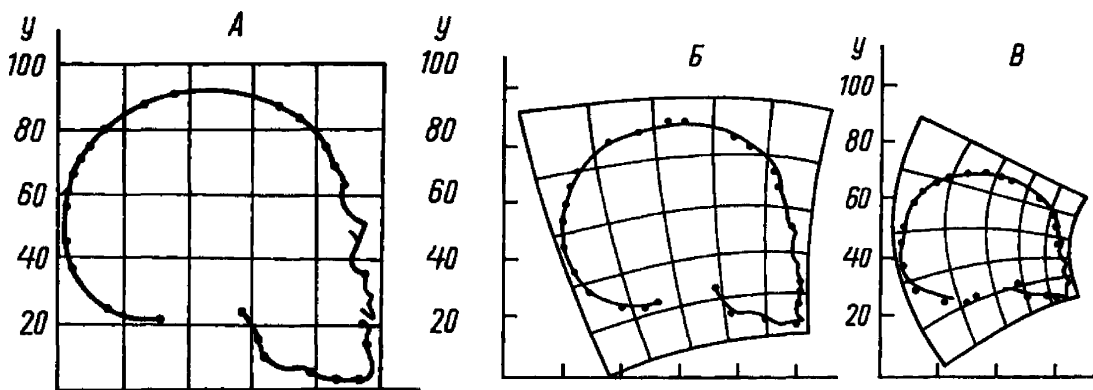


Рис. 134. Конформно-геометрическая модель преобразований формы черепа человека (по: Петухов, 1981): А – взрослого, Б – 5-летнего, В – новорожденного. Видно, что рост (в направлении В–А) идёт с сохранением постоянства прямых углов и при наличии градиента роста, падающего от лицевой части к затылочной

2.2.5. Компенсационный рост

Рост животного в течение жизни непостоянен. Приведённые уравнения весьма приблизительны; в том числе они не учитывают, например, сезонные изменения роста, его зависимость от факторов внешней среды – абиотических (температура, свет, влажность, солёность и др.), биотических (число детёнышей в выводке, плотность популяции, концентрации метаболитов и т. п.).

Действие этих факторов нередко *замедляет* рост. Однако при этом нужно отметить, что после того, как условия вновь станут благоприятными, рост *ускоряется выше обычного*, и, таким образом, «дефицит» роста компенсируется – имеет место «*компенсационный рост*». Благодаря этому организм, несмотря на нестабильность действия внешней среды, стремится достигнуть неких *опти-*

мальных для него размеров. То есть формирование количественных характеристик организма, так же как и качественных, – *эквивинально*.

2.3. САМООРГАНИЗАЦИЯ ОРГАНИЗМА И МОРФОГЕНЕЗ

В биологии развития традиционно преобладают аналитические подходы. Их суть – разложение процесса развития организма на отдельные слагаемые. Эти подчинённые процессы могут протекать в пределах весьма малых (по сравнению с целым организмом) образований – клеток, надмолекулярных структур и, наконец, молекул. В их изучении достигнуты большие успехи. Однако встаёт вопрос: можно ли, изучив по отдельности даже все существенные микропроцессы, воссоздать на их основе ход развития целого организма?

Если последовательно руководствоваться сугубо аналитическим принципом, то можно прийти к выводу, что онтогенез – не реальный сложный, но *единый процесс*, а не более чем *эпифеномен*, на самом деле представляющий собой лишь сумму, цепь последовательность *отдельных* процессов. Или же при аналитическом исследовании из поля зрения ускользают некоторые важные факторы, интегрирующие эти микропроцессы воедино и делающие возможным организованное развитие?

Существует много данных, показывающих, что факторы целостного контроля над ходом развития существуют объективно. Вспомним важнейшие из них.

1. Развитие на уровне целого организма или достаточно крупных его составных частей (зачатков органов) происходит весьма упорядоченно, несмотря на то, что слагающие его микропроцессы, как правило, такой упорядоченностью не обладают и могут совершать «ошибки». То есть наличествует макропорядок в развитии при возможном отсутствии микропорядка.

2. Как показывает сравнительная эмбриология, особи различных и даже систематически удалённых друг от друга видов с заведомо различающимися геномами обладают, если они относятся к одному и тому же типу, важными сходными чертами в ходе развития и в возникающем на его основе плане строения. Эта общность на макроуровне при заведомо различных геномах и контролируемых ими микропроцессах – ещё один довод в пользу целостного контроля развития.

3. Мутации, влияющие на развитие тех или иных морфологических структур, оставляют незыблемым некоторый общий для всей данной систематической группы *план строения* или *паттерн*. Можно исключить одно из звеньев препаттерна (например, получить мутацию бескрылых мух или мух с антеннами на месте ног – так называемые гомеозисные мутации), но не удаётся исказить сам препаттерн, т. е. изменить, например, относительные положения развивающихся структур.

4. Наиболее яркое и прямое доказательство целостного контроля – эмбриональные регуляции и связанные с ними явления – например, регенерации. То есть происходит образование одних и тех же целостных структур из разного эмбрионального материала или с участием различных промежуточных процессов.

Предшествующие главы фактически исчерпывают собой традиционный курс эмбриологии. Было рассмотрено множество процессов развития, причём не только на уровне клеток и тканей, но и на молекулярном. Тем не менее можно ли считать, что изложенные данные позволяют ответить 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. Чтобы правильно понять ситуацию, следует обратиться к вопросам методологии.

Дело в том, что вплоть до сегодняшнего дня очень многие исследователи, даже не отдавая себе в этом отчёта, продолжают придерживаться методологии лапласовского детерминизма и соответственно редукционизма. Подразумевалось, что расчленение процесса развития всё более приближает нас к тому, что набор структур и процессов каждой предыдущей стадии будет однозначно определять набор, характерный для последующей стадии.

Вскоре, однако, выяснялось (и в этом состоит одна из главных и твёрдо установленных закономерностей развития организмов), что структура каждой последующей стадии развития сложнее и определённое структуры предыдущей стадии. Иными словами, развитие неизбежно связано с самоусложнением (а иногда с переходом вариабельности в эквифинальность). Именно самоусложнение и эквифинальность демонстрируют отсутствие однозначной причинной связи между предыдущей и последующей стадиями онтогенеза. А значит, никакая детализация нашего анализа не приблизит нас к её обнаружению.

Главная особенность развития организма – самоорганизация, т. е. развитие без внешнего управления. Однако из этого не следует, что эта особенность уникальная для жизни. В настоящее время известны и иные, не биологические самоорганизующиеся системы. Следовательно, это явление выходит за рамки собственно биологии и его исследование требует более универсального научного аппарата, что мы попробуем продемонстрировать в данном разделе.

Рассматриваемые далее вопросы – своего рода «биологический авангард», пока довольно далёкий от всеобщего признания. Пока это – набор довольно разнообразных подходов и методов. Поэтому мы ограничимся изложением лишь некоторых из них в качестве примеров того, как эти проблемы могут решаться.

2.3.1. Параметры морфогенеза

Поскольку далее будут обсуждаться наиболее общие события онтогенеза, обуславливающие всю его структуру, уточним ещё один аспект.

Говоря о морфогенезе, на разных стадиях развития разных организмов мы описали массу разнообразных изменений формы организма в целом и его структур. Однако для разговора в общих понятиях необходимы и общие критерии преобразования формы.

Таковыми понятиями являются категории *теории симметрии*. Не имея возможности излагать её положения (для этого есть специальная литература), ограничимся лишь общим замечанием.

Главная характеристика симметрии – её *порядок* или *мощность*. 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 так называемую «цветную» симметризацию – диссимметризацию. Первая связана с изменением *геометрии* тела, вторая – с изменениями его *внутренней* (качественной) структуры (такие изменения чисто условно обозначают как «цветные»).

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), всё 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 ещё одна группа явлений, которую удобно описывать в терминах *топологии*. Речь идёт 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 путём 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 гастрULE 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 плакоды от эктодермы и другие, подобные им, являются *нарушениями гомеоморфизма*.

Теперь можно дать достаточно общее и точное определение морфогенетическим процессам самоусложнения в развивающихся организмах: это процессы *самопроизвольной диссимметризации и нарушений гомеоморфизма в ходе развития*.

Соответственно можно сформулировать задачи исследования морфогенеза организма:

- как такие процессы становятся возможными?
- какие условия, существующие в живых системах, обеспечивают их протекание?

2.3.2. Клеточная дифференцировка и становление пространственной структуры организма

Итак, главная проблема, стоящая перед биологами, занимающимися изучением развития, – объяснить механику процессов, в результате которых из одноклеточной зиготы образуется морфологически принципиально более сложный многоклеточный организм. С генетической точки зрения это влечёт за собой необходимость объяснить, каким образом закодированная в ДНК одномерная *информация* реализуется в *трёхмерной структуре* организма. Развитие складывается из связанных между собой явлений двух типов:

- 1) клеточной дифференцировки и
- 2) становления пространственной структуры.

Эти два аспекта онтогенеза можно отделить друг от друга и продемонстрировать на довольно простом примере. Если произвести биохимический анализ правой и левой рук человека и перечислить все образующие их мышцы, сухожилия, кости и т. п., то они окажутся идентичными. Между тем одного взгляда на эти два органа достаточно, чтобы убедиться в том, что они не идентичны. Одна рука не может заменить другую.

Попытаемся выяснить, каким образом возникают эти различия, т.е. как происходит развитие пространственной структуры и формы. В конечном счете, эволюцию и *морфологии*, и *клеточной дифференцировки* следует понимать именно в контексте становления пространственной структуры.

Один из подходов к изучению процесса онтогенеза был выдвинут в 40-х гг. XX в. К. Уоддингтоном (1905–1975). Суть его в следующем. В процессе своего развития клетка проходит то, что Уоддингтон называл *эпигенетическим ландшафтом*. Образно говоря, эпигенетический ландшафт (рис. 135) представляет собой равнину, изрезанную рядом долин. Долины берут начало на возвышенной части и тянутся вниз; при этом они постепенно расходятся, заканчиваясь каждая в своей особой точке в нижней части равнины. Клетка движется сверху вниз по этой системе долин. В каждой точке ветвления долин клетка должна «принять некое морфогенетическое решение», в результате чего её потенции к развитию ограничиваются. Находясь в верхней части ландшафта, теоретически клетка может достигнуть каждой из особых конечных точек. Однако, после того как она примет своё первое решение, – например, в первой точке ветвления – ей останется доступным только одно из подмножеств конечных точек.

Клетка начинает свой путь в состоянии *тотипотентности*, но постепенно её возможности становятся всё более и более ограниченными в результате принимаемых ею решений. Уоддингтон назвал этот процесс *канализацией*. По своим общим свойствам процесс канализации приложим как к клеточной дифференцировке, так и к становлению пространственной структуры. Точки принятия решений клеткой – «развилки долин» – подвержены воздействиям внешних сил, например, гормональных стимулов или индукции, а решение зависит от обусловленной генетически реакции клетки на данный стимул.

Как станет ясно из дальнейшего, наблюдаемые решения, которые клетка принимает в процессе онтогенеза, относятся к типу «или-или», и их можно рас-

смаатривать как ряд двоичных решений типа «направо-налево». Расстояние от верхней части ландшафта к нижней соответствует времени развития. Эту модель можно использовать как для *мозаичного*, так и для *регуляционного* развития (см. 2.1.10), просто перемещая точки ветвления либо к верхнему, либо к нижнему концу холма соответственно.

Хотя данная модель в том виде, в каком она здесь описана, позволяет представить себе процесс развития, она не объясняет его. Кроме того, эта модель статична, поскольку в ней формально не представлен процесс клеточного деления. Тем не менее идея о ряде канализирующих событий очень важна и отражается, например, в развитии конечности позвоночных, в частности, в детерминации осей, определяющих отличие правой конечности от левой.

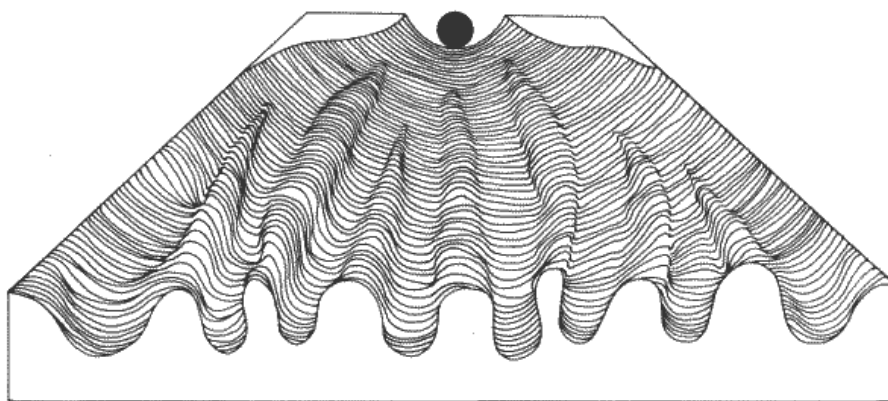


Рис. 135. Эпигенетический ландшафт Уоддингтона. Шарик изображает клетку, а долины под ним – пути развития, по которым она может пойти (по: Waddington, 1966)

2.3.3 Детерминация осей конечностей

Итак, правая рука отличается от левой, но как возникает различие между ними? Описание этого процесса впервые дал П. Гаррисон (1879–1959) на основании изучения развития конечностей аксолотля.

Конечности *Ambystoma* при первом появлении имеют вид латеральных утолщений мезодермы на тех участках поверхностей животного, где впоследствии развиваются конечности. Её развитие зависит от этой *мезодермы*. Это следует из того, что пересадка её кусочков на другие участки вызывает образование ног в нетипичных местах; *эктодерма*, покрывающая закладки конечностей, такой способностью *не обладает*.

Если вырезать целиком презумптивную область конечности и пересадить её на боковую поверхность тела реципиента с той же стороны, с которой она была взята у донора, и с сохранением полярности, то из эксплантата разовьётся полная конечность с такой же полярностью, как у нормальной конечности реципиента. Если же пересадить эксплантат на противоположную сторону реципиента, то из него разовьётся конечность, передне-задняя полярность которой будет противоположна таковой у нормальной конечности реципиента. В то же время дорсо-вентральная полярность будет у них одинаковой. Если тот же зачаток конечности повернуть на 180° и пересадить его на ту же сторону реципи-

ента, на какой он был у донора, дорсо-вентральная полярность опять-таки будет соответствовать норме. Следовательно, детерминирована только передне-задняя ось, но не дорсо-вентральная.

Проделав такой же эксперимент с зачатком конечности, взятым у донора, который был немного старше, Гаррисон обнаружил, что дорсо-вентральная ось также стала детерминированной. Сходные эксперименты с использованием трансплантатов, повёрнутых относительно проксимально-дистальной оси, показали, что эта ось детерминируется в последнюю очередь.

Из всего этого можно сделать вывод, что детерминация осей конечности происходит примерно таким же образом, как канализация событий на эпигенетическом ландшафте. То есть принимается ряд решений – переднее или заднее, дорсальное или вентральное, проксимальное или дистальное, – последовательно распределённых во времени, причём каждое из них сопровождается ограничением изначальных морфогенетических потенций.

Однако остаётся неясным, как осуществляются эти ограничения и какова природа реакции клетки в точке принятия решения на эти ограничения. Не имея возможности дать точные ответы на эти вопросы, можно получить некоторое представление о попытках их решения, рассмотрев две связанные с ними концепции (которые, как мы увидим, связаны с законом Дриша):

- а) *эмбриональных полей* и
- б) *позиционной информации*.

2.3.4. Концепция эмбриональных полей

Если вернуться к экспериментам Гаррисона, презумптивную область пересаженной ноги можно рассматривать как некое *эмбриональное поле*. В более общем смысле *поле* – это *участок зародыша или группа клеток, в пределах которых может происходить регуляция*.

Концепции *морфогенетических полей* при всём 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 своё поведение. То есть согласно центральной идее морфогенетического поля, без взаимодействий некоторого элемента с его окружением этот элемент вообще не может «ощутить» своего положения.

На примере поля конечности зародыша амфибии можно убедиться, что если удалить часть презумптивной конечности, то из оставшихся клеток тем не менее формируется конечность со всеми её обычными частями. Следовательно, если операция была произведена на достаточно ранней стадии развития, оставшиеся клетки способны отреагировать на нехватку и заменить элементы, которые были удалены.

Это установил ещё Т. Морган (1866–1945). Он понимал, что такой процесс может происходить двумя основными способами:

- а) в первом случае недостающие структуры замещаются *в результате клеточных делений*, восполняющих удалённый материал;

б) во втором случае регенерация поля происходит *в отсутствие клеточного деления*.

Первый способ он назвал *этиморфозом*, примером которого служит регенерация конечности у амфибий, второй – морфоллаксисом, наилучшим примером которого служит ранний зародыш в целом. У этих двух типов регуляции есть общая черта, состоящая в том, что клетки, образующие данное поле, способны определять и запоминать информацию о своём положении в пределах этого поля.

В настоящее время концепции морфогенетических полей развиваются в рамках одного из важных направлений современной науки – теории самоорганизации (см. 2.3).

2.3.5. Теория позиционной информации

Изначально многое в концепции позиционной информации возникло на основе исследований зачатка крыла цыплёнка. Вначале оно развивается так же, как почка конечности амфибии. По мере того как верхушка этой почки в результате роста удаляется от главной оси тела, образуя лопастевидную конечность, из содержащейся в ней мезенхимы формируется её хрящевой скелет: первыми появляются проксимальные элементы, а затем дистальные (т. е. пальцы). Дефинитивный скелет конечности изображён на рис. 136.

Путём мечения были составлены карты зачатков элементов скелета. Было установлено, что по мере роста почки конечности, происходящего в проксимально-дистальном направлении, к ней добавляются всё более дистальные структуры: вначале появляется плечевая кость, затем лучевая и локтевая, позднее кости запястья и, наконец, фаланги пальцев. Эксперименты, проведенные Вольпертом и его сотрудниками, показали, что в процессе этого проксимально-дистального роста регуляция выражена слабо. Если они удаляли с дистального кончика почки конечности покрывающую её эктодерму (которая не индуцирует морфогенез конечности) и часть лежащей под ней мезодермы, то дальнейший рост конечности прекращался. Если эти ткани удаляли в ранние сроки, то развивалась только плечевая кость. Если их удаляли немного позднее, то формировались плечевая, лучевая и локтевая кости, но ни запястье, ни пальцы не развивались. Такая последовательность во времени хорошо соответствовала карте зачатков, составленной по результатам экспериментов с применением меток (рис. 136).

Следует отметить, что удаление ткани из развивающейся почки производилось задолго до появления каких-либо внешних проявлений морфогенеза или клеточной дифференцировки. Следовательно, план строения конечности подвергался воздействию *до того, как становились заметными явные признаки дифференцировки*.

Чтобы объяснить полученные результаты, Вольперт высказал мнение, что клетки мезодермы, лежащие под концевой верхушечной эктодермой, составляют то, чему он дал название *прогрессивной зоны*. Мезенхимные клетки в ней не детерминированы, но в результате деления и роста на дистальном конце позади

них, на проксимальной границе, остаются клетки, детерминированные к формированию специфических структур крыла; однако какие именно структуры будут формироваться, зависит от того момента времени, когда дочерние клетки покидают прогрессивную зону. Чем позднее данная клетка покидает эту зону, тем дистальнее формирующаяся структура. Поэтому судьба каждой клетки детерминируется в зависимости *от времени*, а не просто от её местоположения в зачатке.

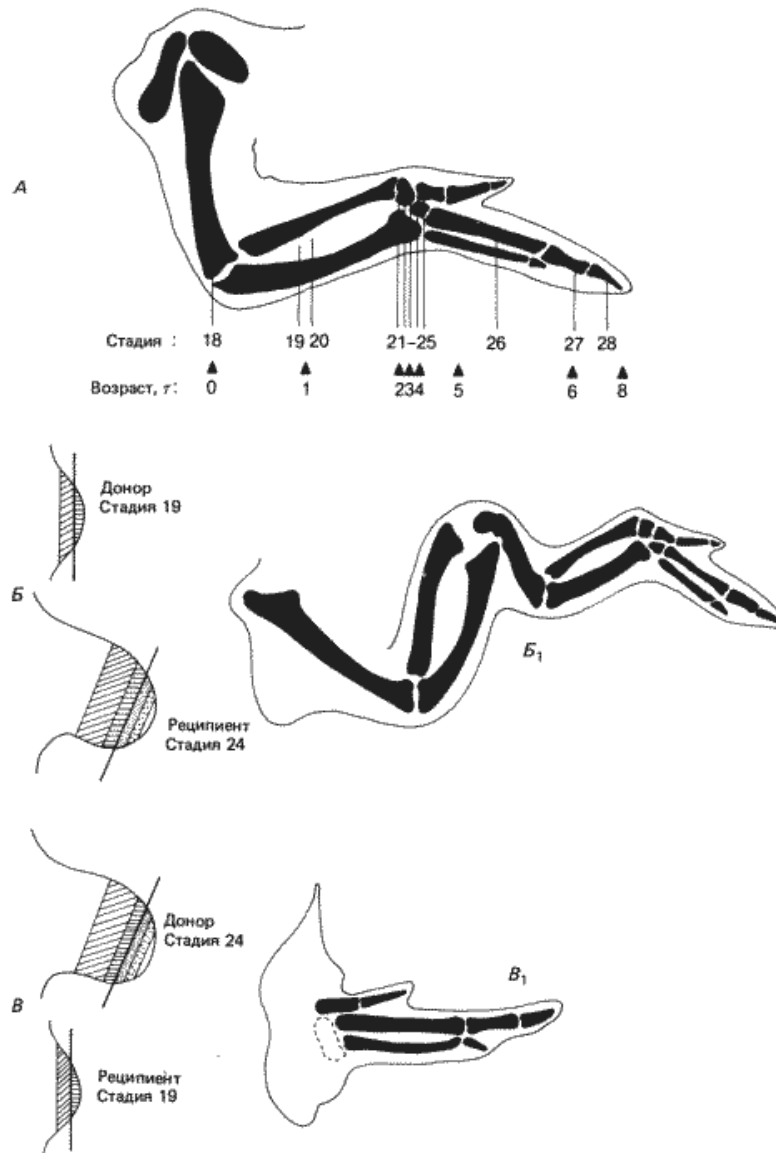


Рис. 136. Строение костных элементов крыла курицы (А) и результаты пересадок почек конечностей на разных стадиях развития (Б и В) (по: Wolpert, Lewis, Summerbel, 1975; с изменениями). Стадии развития на рис. А указывают сроки спецификации различных частей конечности: 18 – плечевая кость; 19 и 20 – лучевая и локтевая; 21–25 – область запястья; 26–28 – фаланги пальцев. Четыре выделенные на почках конечности области (Б и В) соответствуют зачаткам более проксимальных элементов конечности. Справа (Б₁ и В₁) показаны конечности, развивающиеся у реципиентов в результате пересадок. У реципиента, находившегося на стадии 4, с кусочком более ранней почки конечности донора (стадия 19), образовалось крыло с тандемной дупликацией (Б₁), тогда как при реципрокной комбинации образовалась конечность, в которой недостает проксимальных элементов (В₁)

Такой тип регуляции относится к классу *этиморфозов*, потому что при этом необходимо клеточное деление. Для проверки этой гипотезы были произведены реципрокные пересадки предполагаемой прогрессивной зоны между «молодыми» и «старыми» почками конечности. Очень показательные результаты этих экспериментов представлены на рис. 136. Если использовать в качестве донора почку конечности, у которой детерминированы только плечевая кость и проксимальные части лучевой и локтевой костей, а более «старую» почку, у которой детерминация достигла уровня запястья, – в качестве реципиента, то разовьётся конечность с тандемно дублированными плечевой, лучевой и локтевой костями. При реципрокной пересадке наблюдаются нехватки элементов, которые дублировались в предыдущем эксперименте; образуется конечность, у которой запястье выступает прямо из боковой поверхности тела. Эти результаты согласуются с гипотезой прогрессивной зоны и позволяют считать возможным, что положение определяется (специфицируется) не только в пространстве, но и во времени.

Ещё один момент, касающийся процесса спецификации, состоит в том, что позиционная информация не ограничивается только спецификацией судьбы данной клетки в чисто морфологическом аспекте. К такому выводу можно прийти, изучив область запястья крыла. Из рис. 136 видно, что развитие сравнительно маленького запястья занимает довольно много времени по сравнению с другими более крупными костями верхней конечности.

Изучение относительной величины зачатков каждого отдела верхней конечности показало, что изначально все они имеют одинаковые размеры. А это означает, что миграция из прогрессивной зоны протекает равномерно во времени, различия же касаются динамики пролиферации разных отделов после спецификации. Запястье растёт меньше, чем другие отделы крыла. Поэтому один из аспектов спецификации состоит, очевидно, в детерминации относительной скорости роста, а не только различной морфологии.

2.3.5.1. Спецификация передне-задней полярности

Можно представить себе, что спецификация передне-задней полярности развивающегося крыла устанавливается позиционной информацией примерно таким же образом, как устанавливается проксимально-дистальная ось. Однако, хотя спецификация этой полярности происходит во взаимодействии с прогрессивной зоной, уточнение местоположения осуществляется, скорее, в форме градиента – от высокой концентрации в задней части почки крыла до низкой в её передней части. Поэтому предполагается, что передне-задняя ось детерминирована системой, сходной с системой, участвующей в регуляции типа *морфоллаксиса*. Считают, что позиционная информация, обеспечивающая спецификацию передне-задней оси, содержится в группе мезодермальных клеток, расположенных на заднем краю почки конечности, которая примыкает к задней некротической зоне. Эта группа клеток получила название *зоны поляризующей активности* (ЗПА).

Если пересадить ЗПА на передний край развивающейся почки конечности, у которой в результате окажутся две ЗПА, то у развившегося из этой почки

крыла возникнет зеркально-симметричная дупликация таких дистальных структур, спецификацию которых осуществляет прогрессивная зона в какое-то время после трансплантации ЗПА. Элементы, которые ко времени пересадки уже были специфицированы, не дублируются. Результаты этих экспериментов схематически представлены на рис. 137. На нём показаны также результаты пересадки ЗПА в середину почки конечности. Это также приводит к дупликации, но не зеркально-симметричной.

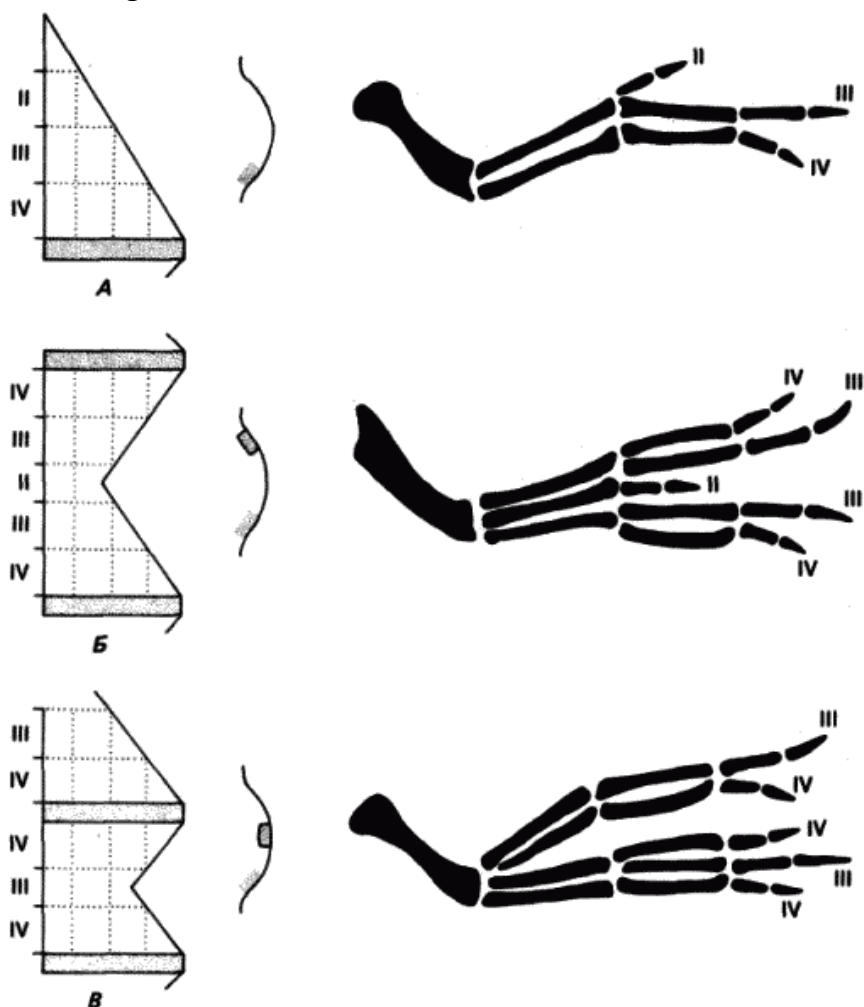


Рис. 137. Детерминация передне-задней оси конечности курицы зоной поляризующей активности (ЗПА) (по: Ede, 1978): А – нормальная конечность и гипотетический градиент позиционной информации, источником которой служит ЗПА (область, покрытая пунктиром), расположенная на заднем краю почки конечности; Б и В – результаты пересадок ЗПА на передний край и в середину почки конечности, в остальном нормальной

Полученные результаты были интерпретированы как свидетельство того, что ЗПА служит источником позиционной информации. Передне-задняя упорядоченность в расположении, например, пальцев крыла определяется в результате считывания клеткой концентрации соответствующей информации: высокая концентрация соответствует 4-му пальцу, а низкая – 2-му. Как показано на рис. 137, Б, если поместить трансплантат на передний край почки конечности, то возникает градиент с двумя вершинами и впадиной в середине; это и приводит к зеркально-симметричной дупликации. Если же поместить трансплантат в

центр почки, то возникает двойной градиент, расположенный тандемом, что приводит к примерно тандемной же дупликации пальцев. Небольшая впадина между двумя ЗПА приводит к зеркально-симметричной дупликации 4-го пальца; 2-й же палец вообще не образуется, потому что ни в одной точке градиента концентрация не достигает такого низкого уровня, который необходим для спецификации этой структуры.

Число дублицирующихся структур зависит от возраста почки конечности в момент трансплантации; при этом дублицируются только те элементы, которые к этому времени еще не мигрировали из прогрессивной зоны. Следовательно, передне-задняя ось на самом деле детерминирована двумя взаимодействующими параметрами позиционной информации: расстоянием от ЗПА и временем выхода клеток из прогрессивной зоны.

Эта двойственная природа позиционной информации присуща не только данной системе; она была использована при попытке объяснить тип эпиморфной регуляции, наблюдаемой при регенерации конечностей у таракана и тритона и в имагинальных дисках дрозофилы.

Эти рассуждения логичны, но чересчур абстрактны: природа этой информации и принцип её передачи и восприятия не уточняется. На этот счёт также имеются разные подходы. Изложим «классический» вариант теории позиционной информации. В основе лежит очень простая и на первый взгляд вытекающая из закона Дриша идея.

Суть этой теории следующая. Различия дифференциации вдоль оси обусловлены, по Волперту, существованием *градиента морфогена*, т. е. некоего вещества (веществ), обуславливающего морфогенез. Первым шагом на пути образования градиента служит возникновение его границ, которое обусловлено появлением «источника» морфогена (рис. 138, И), т. е. области его синтеза или активации, и точки «слива» морфогена (рис. 138, С), т. е. места, где морфоген разрушается или инактивируется. От «источника» к «сливу» морфоген распространяется путём диффузии. *Градиент морфогена (М) и создаёт позиционную информацию*. Расположенные в области градиента клетки воспринимают концентрацию М как позиционное значение, т. е. как координату данной точки тела. По Волперту, в основе детерминации судьбы клеток, как при нормальном развитии, так и при регенерации, лежит *интерпретация клеткой её позиционного значения*.

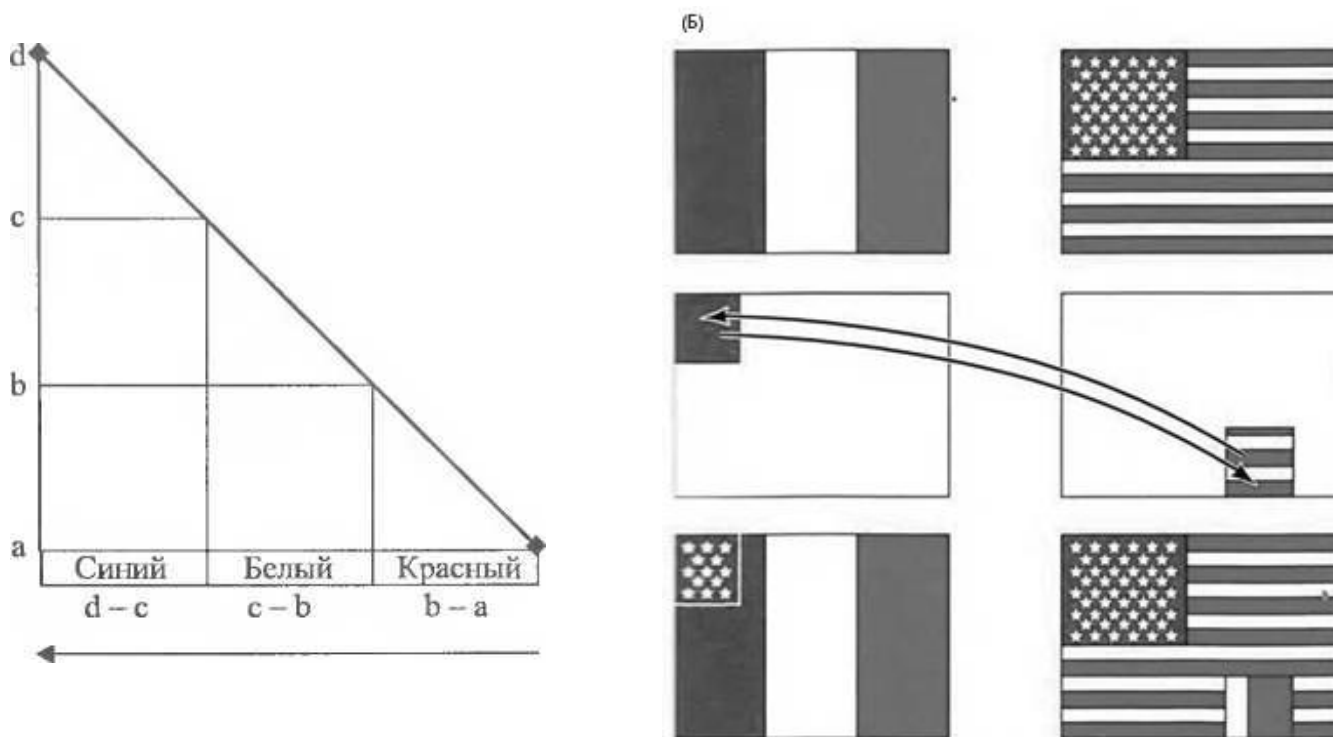


Рис. 138. А – градиентная модель французского флага по Волперту (по: Дондуа, 2005): И – «источник», С – «слив», а–d – уровни концентрации морфогена М; стрелкой показано направление возрастания градиента концентраций; Синий, Белый, Красный – цвета французского флага (объяснения в тексте).

Б – модель позиционной информации Волперта (по: Wolpert, 1978). В левой колонке представлен французский флаг, в правой – флаг США; верхний ряд репрезентирует дефинитивное дифференцированное состояние, средний ряд – «эмбриональную стадию» до спецификации дефинитивных признаков – на этой стадии производится реципрокная трансплантация кусочков «эмбриональных» флагов. Нижний ряд – отдалённый результат эксперимента: трансплантаты дифференцируются в соответствии с позиционной и генетической информацией

Позиционное значение в рамках градиентной модели – количественная характеристика, что существенно облегчает построение математических моделей дифференциации. По Волперту, развитие признака определяется характерными для этого признака предельными характеристиками позиционного значения. Свою идею Волперт представил в виде модели французского флага (см. рис. 138). На рисунке видно, что признак «синий цвет» определяется максимальными концентрациями морфогена, лежащими в пределах концентраций end; признак «белый цвет» развивается при наличии морфогена в концентрациях от b до c; признак «красный цвет» возникает в той части градиента, где концентрация морфогена лежит между величинами a и b.

Для иллюстрации своей теории позиционной информации Волперт использовал и флаг Соединенных Штатов Америки (рис. 138). Моделируя описанный выше эксперимент Шотте (см. 2.1.12.5.), он мысленно «трансплантировал» свободную нижнюю область «недифференцированного», не имеющего ещё определенного рисунка флага США, из которой впоследствии образуется часть с характерными продольными полосами, в прилегающую к древку верхнюю часть зачатка французского флага. В соответствии с теорией позиционной

информации можно ожидать, что трансплантат воспримет имеющуюся здесь позиционную информацию и интерпретирует её в соответствии со своей (американской) природой. Поэтому из трансплантата на французском флаге должна возникнуть область с характерными для американского флага звёздочками.

Принципиальную возможность трансформации параметров градиента концентрации морфогена в качественные характеристики развивающегося объекта иллюстрирует рис.139. Если два гена различаются сродством к транскрипционному фактору, то ген с высоким сродством (ген А) будет транскрибироваться не только при высокой, но и при умеренной концентрации морфогена транскрипционного фактора. Ген с относительно низким сродством к морфогену будет транскрибироваться только при его высокой концентрации. Тогда в зоне высокой концентрации будет происходить транскрипция генов А и В, в зоне умеренной концентрации – гена А, а в зоне низкой концентрации ни один из этих генов транскрибироваться не будет. Соответственно, возникший пространственный паттерн экспрессии создаст предпосылки развития трёх разных признаков.

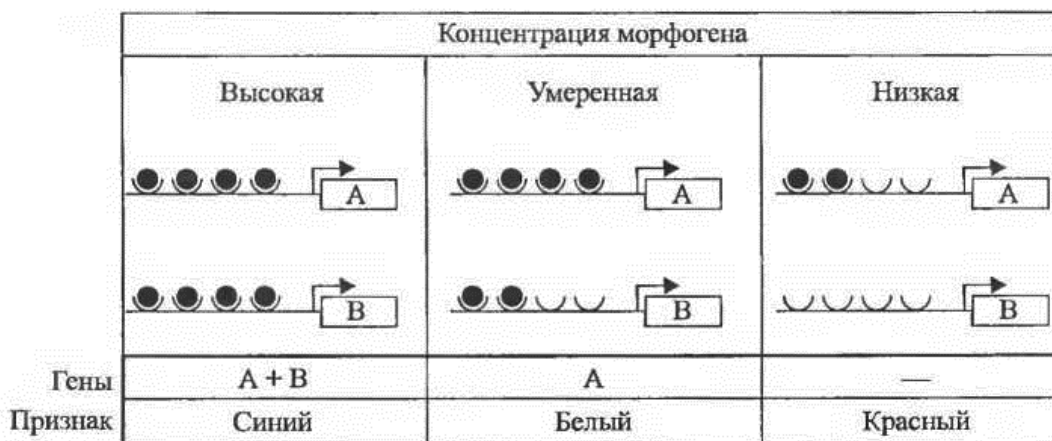


Рис. 139. Схема, иллюстрирующая принципиальную возможность возникновения разнокачественных признаков вдоль оси градиента концентраций одного и того же морфогена (по: Дондуа, 2005). Объяснения в тексте

Экспериментально зависимость экспрессии генов от концентрации морфогена была показана в лаборатории Дж. Гёрдена, где в условиях *in vitro* изучали экспрессию мезодермальных генов в недифференцированной эктодермальной анимальной шапочке бластулы *Xenopus*. При низких концентрациях активина, при которых его молекулы взаимодействовали менее чем с 20% активиновых рецепторов клетки, экспрессии генов, инициирующих развитие мезодермы, не происходило. При концентрации 1 нМ наблюдали экспрессию гена *Brachyury*. При концентрации 4 нМ, когда более 60% активиновых рецепторов клетки были связаны с лигандом, экспрессировался ген *gooseoid*.

Отдавая должное исследованиям, свидетельствующим о роли морфогенов в осуществлении и координации процессов дифференциации в пространстве, следует, однако, понимать, что в реальной жизни морфогены никогда не выступают как самостоятельные, независимые инструменты. То, что мы знаем в настоящее время о молекулярно-биологических механизмах дифференциации,

не оставляет сомнения в том, что даже самые элементарные процессы эмбриогенеза происходят под контролем сложной, разветвленной сети взаимодействующих (активирующих и ингибирующих) факторов, которые обеспечивают и динамизм, и консервативность морфогенеза. Морфогены являются важными, иногда ведущими, но всё же только элементами сложных генетических программ управления развитием.

Градиентная модель в своё время была воспринята с большим интересом, поскольку она позволяла непротиворечиво описывать, а иногда и предсказывать многие процессы морфогенетических преобразований. При этом нужно отметить, что у градиентной модели существуют разнообразные модификации.

Существование позиционной информации ярко проявляется в развитии *гинандроморфов* – животных, клетки которых представлены двумя генетически различными популяциями – женской и мужской. У дрозофилы гинандроморфизм возникает по разным причинам (рис. 140).

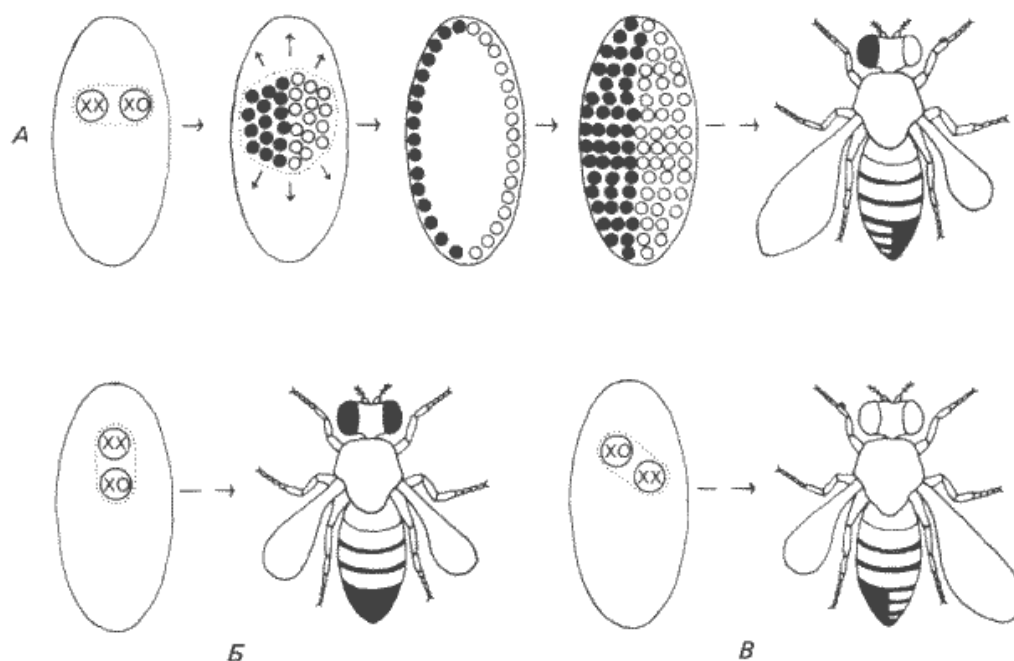


Рис. 140. Образование гинандроморфов у *D. melanogaster* (по: Strickberger, 1976). Утрата нестабильной кольцевой X-хромосомы при одном из ранних делений дробления приводит к образованию двух генотипически различных популяций ядер: XX (тёмные кружки) и XO (светлые кружки). Если в клеточной бластомере эти две популяции разделены по среднесагиттальной плоскости, то образуется мозаичная взрослая муха, у которой одна половина имеет мужскую, а другая – женскую морфологию. Если некольцевая X-хромосома несёт рецессивные гены-маркеры, то они экспрессируются в мужской XO-половине. На это указывают укороченное крыло и белый глаз (муха в ряду А). Две мухи в нижнем ряду иллюстрируют результаты утраты кольцевой X-хромосомы, за которой следует деление либо в передне-заднем (Б), либо в косом (В) направлении

Например, известны дизиготические химеры дрозофилы, которые образуются в результате диспермного оплодотворения. У этих животных часть клеток имеет женский (XX), часть – мужской (XY) набор половых хромосом. Другой вариант гетерогенности наборов половых хромосом возникает в случае

утраты одной X-хромосомы после оплодотворения при первом делении ядра зиготы, имеющей генотип XX. В результате этого нарушения одна из дочерних клеток получает полноценный (XX), а другая – редуцированный (X0) набор половых хромосом. В соответствии с автономным характером детерминации пола у дрозофилы (см. 1.4.2) клетки XX ведут себя как женские, а клетки XY и X0 как мужские. В зависимости от особенностей локализации потомков этих ядер образуются зародыши, а затем и imago со случайным распределением клеток мужской и женской природы (мозаичные гинандроморфы). В случае компактной сегрегации этих двух типов клеток возникают передне-задние или латеральные гинандроморфы, у которых одна часть тела имеет мужские признаки, а другая – женские.

2.3.5.2. Позиционная информация и моделирование морфогенетических процессов

Моделирование морфогенеза отражает потребность в разработке гипотез о *причинно-следственных отношениях* в развивающихся системах. Абстрагирование от конкретного молекулярно-биологического содержания процессов позволяет с помощью модели рассмотреть принципиальную схему вероятных связей событий морфогенеза, открывая перспективы для последующих поисков реальных механизмов.

Возьмём в качестве примера модель регенерации конечности. Согласно этой модели регенерация возможна, если происходит восстановление всех позиционных значений конечности. Условием начала восстановительных процессов служит конфронтация позиционных значений, возникающая при контакте клеток, разность позиционных значений которых больше единицы. Контакт клеток, которые в норме друг с другом не соприкасаются, согласно модели регенерации, служит причиной пролиферации, что и создает предпосылки к эпиморфной регенерации. Предполагается, что новообразованные клетки восстанавливают утраченный градиент позиционных значений в результате интерполяции.

В ходе интеркаляции клетки приобретают усреднённые позиционные значения, промежуточные между позиционными значениями конфронтирующих клеток. Процесс интеркаляции заканчивается после того, как восстановится полный ряд позиционных значений. Последующая интерпретация клетками новых позиционных значений предопределяет детерминацию и дальнейшую дифференциацию регенерата.

Логику подобных рассуждений можно применить к анализу экспериментальных данных. Известно, например, что при трансплантации на срез конечности таракана кусочков конечности, имеющих иные позиционные значения, происходит интеркалярная регенерация (рис. 141), в ходе которой восстанавливается именно та область, которая в неповрежденной конечности располагается между этими, приведенными теперь в контакт, частями. Пусть проксимодистальная ось конечности, состоящей из последовательно расположенных таза, вертлуга, бедра, голени и лапки, имеет позиционные значения от 10 (наибо-

лее проксимальная часть) до 1 (наиболее дистальная часть) (рис. 142). На уровень среза конечности с позиционным значением 8 трансплантируем дистальную область конечности, линия разреза которой прошла по клеткам с позиционным значением 4. В соответствии с условиями модели конфронтация тканей с позиционными значениями 4 и 8 вызовет пролиферацию клеток, и согласно усредняющей модели новообразованные клетки примут сначала промежуточное между 4 и 8 позиционное значение 6, а позднее восстановятся все утраченные значения 7, 6, 5. Градиент позиционных значений по направлению соответствует исходному градиенту.

Другой результат будет получен, если на срез конечности в области позиционного значения 4 трансплантировать кусочек, отрезанный на уровне позиционного значения 8. В этом случае аналогичные процессы восстановления позиционных значений приведут к формированию инвертированного градиента. Образовавшаяся после трансплантации новая структура в проксимодистальном направлении будет иметь позиционные значения 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 (уровень среза), 4, 5, 6, 7, 8 (граница новообразованного участка), 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 (позиционные значения трансплантата). В отличие от первого опыта полярность участка, возникшего в результате интеркалярной регенерации, не совпадает с исходной полярностью конечности. Таким образом, эта несложная модель обладает некоей предсказательной силой. Можно предполагать, что она выражает, хотя и в абстрактной форме, какие-то существенные связи, которые имеются в реальности.

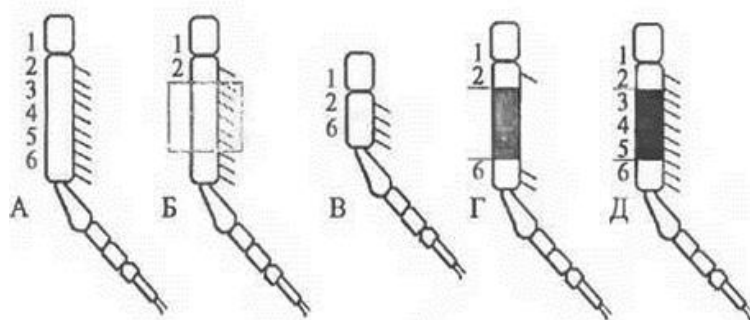


Рис. 141. Модель интеркалярной регенерации конечности таракана (по: Дондуа, 2005): А – исходная стадия; Б – удаление части конечности с позиционными значениями 3, 4, 5; В – сращивание проксимальной и дистальной частей; Г – стадия пролиферации (новообразованные клетки показаны тёмным цветом); Д – восстановление позиционных значений 3, 4, 5

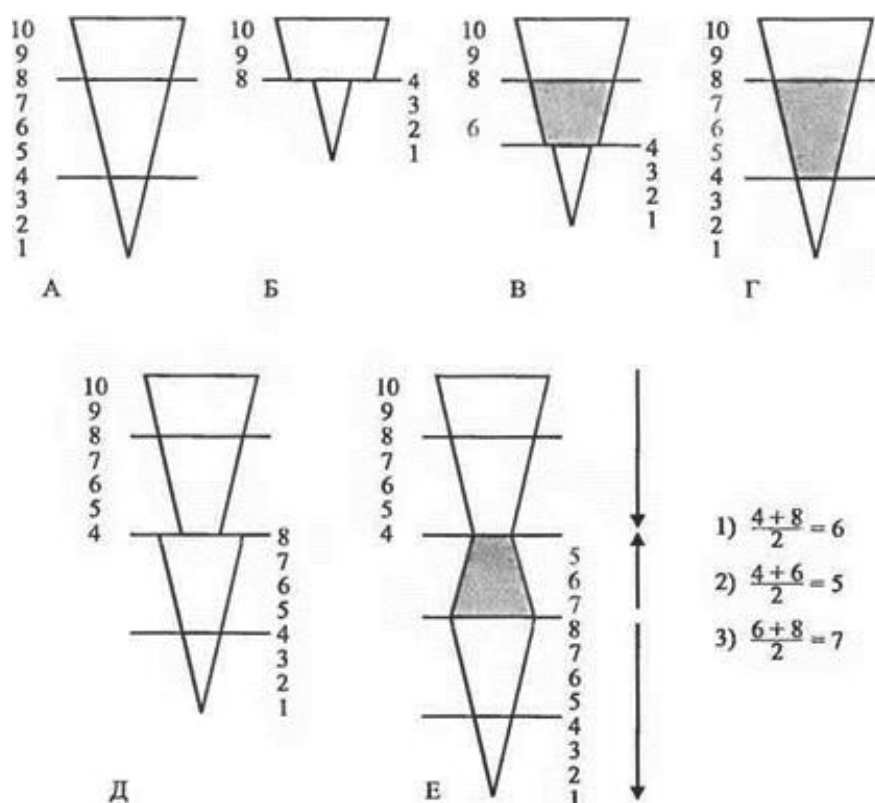


Рис. 142. Зависимость полярности интеркалярного регенерата от позиционных значений взаимодействующих частей конечности таракана (по: Дондуа, 2005): А – нормальная конечность моделируется конусом, разные уровни которого имеют позиционные значения от 1 до 10; Б – схема пересадки дистальной области конечности на проксимальный срез; В – первый этап восстановления позиционных значений; Г – завершение интеркалярной регенерации с восстановлением проксимодистальной оси; Д – схема пересадки на дистальный срез более проксимальной области; Е – интеркалярная регенерация с изменением полярности (показано вертикальными стрелками), восстановление позиционных значений путём усреднения

Конечно, моделирование по своей сути является схематизацией и упрощением реальных процессов развития. Оно, тем не менее, плодотворно, поскольку позволяет анализировать роль интересующих факторов при определенных условиях. Будучи выражением какой-то гипотезы, модель облегчает экспериментальную проверку сделанных предположений. Вместе с тем моделирование никогда не заменяет необходимости анализа конкретных процессов, лежащих в основе изучаемого явления.

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. Как резонно отмечает Л. В. Белоусов, это можно сравнить с бригадой строителей рабочих, каждый из которых по секрету от остальных получил собственное задание и не может от него отклониться, даже если сосед отсутствует или сделал неверное движение. Именно с такими трудностями и сталкивается концепция Вольперта.

Ещё труднее с позиций Вольперта объяснить классические эмбриональные регуляции. Действительно, предположим, что мы связали точки отсчёта позиционной информации с некоторыми материальными элементами зароды-

ша. Однако при регуляции, например, целого зародыша морского ежа из половинки бластулы (см. рис. 109), взаимные положения всех его материальных точек некоторым образом изменяются (в результате скручивания полусферы в сферу). При регуляции из 1/4 зародыша они изменяются иначе, а при регуляции из группы рассыпанных бластомеров они вообще перемешаются беспорядочно.

2.3.6. Гомеозис и гомеозисные мутации

Исключительно важным фактором формирования паттерна и создания пространственной позиционной информации являются кластерные гомеобокс-содержащие гены, или *Нох*-гены. История открытия этой системы восходит к концу XIX столетия, когда У. Бейтсон (1861–1926) описал явление *гомеозиса* – замещение в процессе развития одних органов другими. Оказалось, что наряду с дисруптивными мутациями, приводящими к нарушениям развития зачатка, вплоть до его полного исчезновения, имеется особый класс гомеозисных мутаций, характерная особенность которых состоит в переключении одной программы развития на другую.

Приведём пример. У некоторых насекомых, найденных в слоях, относящихся к каменноугольному периоду, было четыре крыла, сходных по морфологии с крыльями ныне живущих видов. Но в отличие от современных насекомых у них была, кроме того, пара крыловидных придатков, или паранотальных лопастей, отходящих от спинки первого грудного сегмента. Эти лопасти считались возможным свидетельством того, что крылья возникли как выступающие наружу складки интегумента. Они могли первоначально служить органами, помогающими насекомому планировать. Примитивные признаки – расположение крыльев на втором и третьем грудных сегментах и наличие паранотальных лопастей – у современных насекомых отсутствуют. Однако они могут возникать в результате гомеозисной мутации у таракана *Blattella germanica*. Сходное гомеозисное изменение описано у *D. melanogaster*.

Другая сцепленная с полом рецессивная мутация *labiopedia* описана у хрущака *Tribolium confusum*. У особей, гомо- или гемизиготных по этой мутации, лабиальные щупики превращаются в грудные ноги. Такое превращение наблюдается как на личиночной, так и на взрослой стадии (рис. 143). При этом происходит полная перестройка, вплоть до развития мускулатуры, обычно имеющейся у ног. Однако эти мышцы, очевидно, лишены иннервации, так как лабиальные ноги неподвижны.

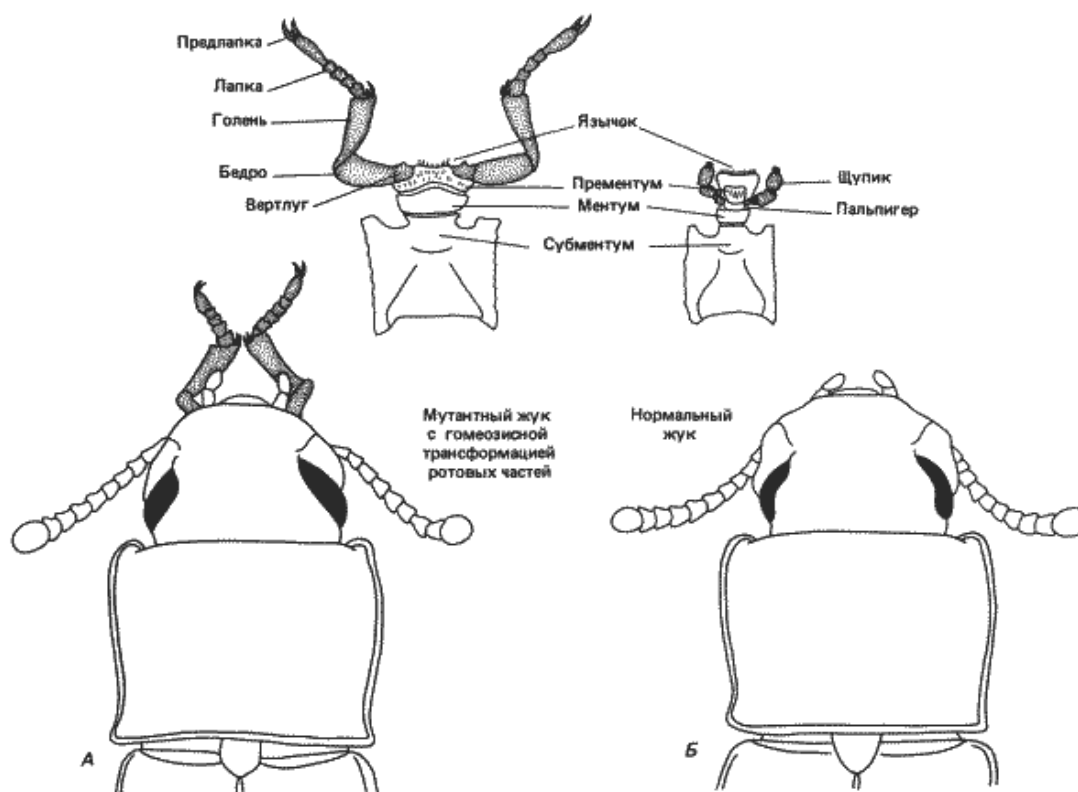


Рис. 143. Головы нормальной (Б) и мутантной - labiopodia (А) особей хрущака *Tribolium confusum* со спинной стороны (по: Daly, Sokoloff, 1965). Показаны элементы ротовых частей, превращающиеся у мутантных особей в конечность. Дистальные части нормальных губных элементов (щупик и пальпигер) превращаются в обычную ногу с вертлугом на проксимальном конце и тарзальными коготками на дистальных концах

2.3.7. Теория физиологических градиентов

В качестве одного из примеров попытки целостного подхода к решению морфогенеза приведём теорию с достаточно долгой биографией.

Теорию физиологических градиентов в начале XX в. предложил Ч. Чайльд. Он обратил внимание на то, что у многих животных (особенно низших беспозвоночных – червей, кишечнорастворных) обнаруживаются *градиенты интенсивности* обмена веществ, или *физиологические градиенты*.

Выявить различия физиологической активности разных участков тела – т. е. наличие физиологических градиентов – можно по чувствительности разных частей тела к различным повреждающим агентам: кислотам, щелочам, веществам, подавляющим дыхание, облучению, механическим, термическим и другим воздействиям. Например, поместить инфузорию *Paramecium caudatum* в растворы HCl, KCN, подвергнуть её действию ультрафиолетовых лучей или содержать в условиях недостатка кислорода (рис. 144). И хотя организм будет омываться ядами или подвергаться действию лучей со всех сторон, отмирание его будет происходить в строго определённом направлении: регистрируется передне-задний градиент чувствительности, т. е. отмирание животного начинается с переднего конца. Аналогичный результат наблюдается в экспериментах с гидрой, планарией и др. Таким образом, градиенты повреждаемости тканей разными факторами совпадают с градиентом интенсивности обмена веществ,

т. е. градиент повреждаемости является маркером градиента интенсивности обмена веществ. Эти градиенты обычно ориентированы каудо-краниально, т. е. от заднего конца к переднему. Это и есть физиологические градиенты Чайльда.

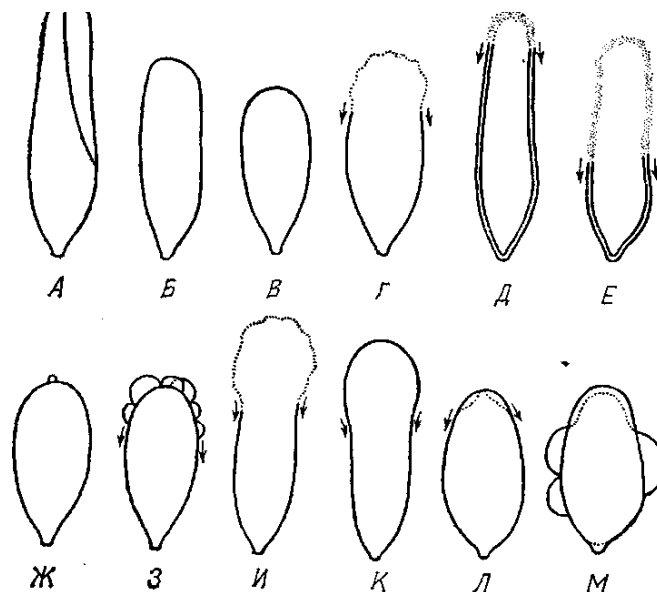


Рис. 144. Дифференциальная чувствительность *Paramecium* (по: Ч. Чайлд, Девини, 1926): А–Г – действие ультрафиолетовых лучей; Д, Е – метиленовый синий высокой концентрации; И, К – KCl; Л, М – недостаток кислорода

Согласно этой концепции физиологические градиенты устанавливаются раньше, чем начинается морфогенез и клеточная дифференцировка и определяется пространственное расположение последних. То есть судьба части зародыша есть функция от соответствующего ей уровня физиологического градиента.

Возникновение же самих градиентов определяется гетерогенностью внешней среды. Так, яйцеклетки и ранние зародыши, как правило, развиваются при наличии градиентов снабжения питательными веществами, аэрации и т. п. Эти градиенты иногда возникают из-за того, что яйцеклетка только одним полюсом прикреплена к стенке гонады или к фолликулярным клеткам; развивающиеся во внешней среде яйцеклетки или зародыши также находятся в условиях неравномерной аэрации или освещенности; наконец, на все организмы односторонне действует сила тяжести. Любое из этих условий или их совокупность может, по Чайльду, «навести» на яйцеклетки или ранние зародыши физиологический градиент. Этот *первичный* градиент, как правило, будет соответствовать анимально-вегетативной оси яйца.

Под некоторым углом к этому градиенту может возникнуть *вторичный* градиент, также созданный внешними факторами. Например, в яйцеклетке амфибий такой градиент порождается сперматозоидом и имеет свою высшую точку в области серого серпа. Система из двух несимметричных градиентов создаёт на поверхности сферы некоторое скалярное поле, в котором каждая пара точек, симметричная относительно плоскости, проходящей через оба градиента, имеет свою собственную определённую координату (рис. 145). Функцией этой координаты и является судьба клетки, оказавшейся в данной точке сферы (например, бластулы).

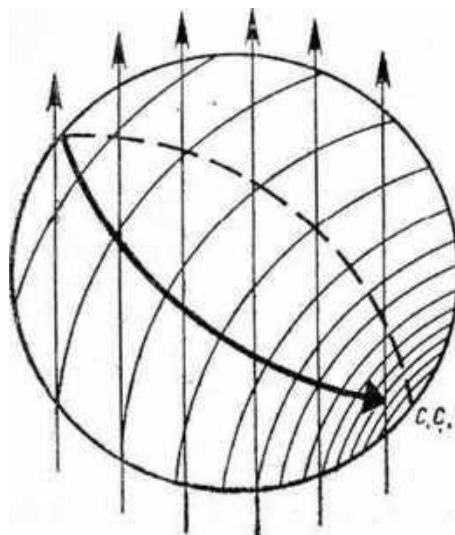


Рис. 145. Схема двойного градиента в яйцеклетке амфибий (по: А. Дальк, 1938): вертикальные стрелки направлены в сторону убывания количества желтка (от вегетативного полюса к анимальному); кривые, сгущающиеся к точке серого серпа (с.с.), определяют гипотетический дорсо-вентральный градиент

Если игнорировать лево-правые различия (как имеющие совершенно особую природу или управляемые некоторым третьим градиентом), то подобная двухградиентная система в принципе достаточна для описания сколь угодно сложной пространственной структуры.

Таким образом, и в данной версии судьба элемента обусловлена его положением в целом, т. е. этот подход также соответствует закону Дриша.

Вместе с тем, поскольку причиной упорядочивания является внешняя среда, на первый взгляд в данном случае нарушается принцип самоорганизации. Но это не так, так как внешняя среда в данном случае является лишь триггером для морфогенеза. Самое же главное – порядок и последовательность онтогенеза внешней средой не обусловлены.

Теория Чайлда привлекает своей простотой и ясностью и опирается на многочисленные факты. В его работах перечисляются многие физиологические градиенты и связи между их нарушениями и последующими морфологическими аномалиями. Большой интерес представляет один из частных выводов Чайлда: верхний (доминирующий) конец градиента выделяет некоторые факторы, подавляющие развитие таких же (головных) структур из других клеток зародыша. Это явление «физиологической доминантности» было многократно подтверждено (рис. 146). В некоторых случаях найдены вещества (ингибиторы развития), передающие это действие.

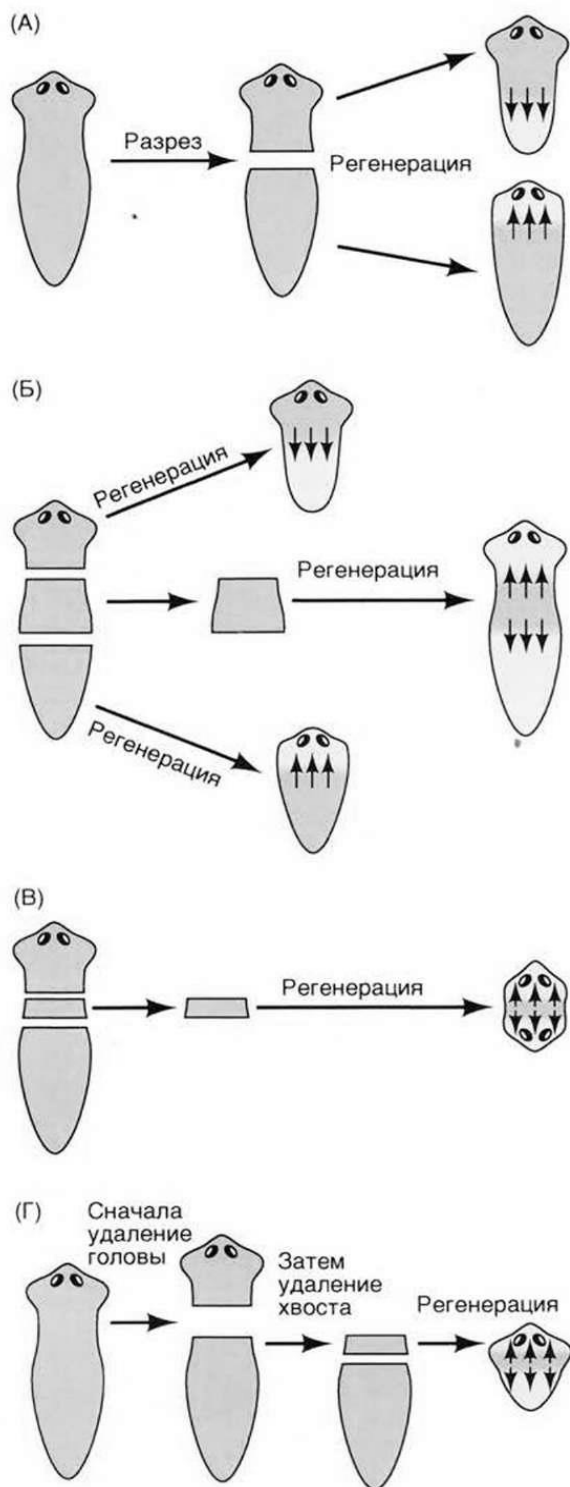


Рис. 146. Регенерация планарии и её ограничения (по: Gosse, 1969): А – если червя разрезать пополам, передний отдел нижней половины регенерирует голову, в то время как верхняя половина регенерирует хвост; одна и та же ткань может воссоздать голову (если она располагается в переднем отделе хвостовой части) или хвост (если располагается в заднем отделе головной части); Б – если червя разрезать на три части, средняя часть будет регенерировать голову из переднего отдела и хвост из заднего; В – если средняя часть будет слишком тонкой, в ней будет отсутствовать градиент морфогена и регенерация червя будет идти с нарушениями. Г – если второй разрез провести с задержкой, средняя часть, даже тонкая, регенерирует нормального червя, поскольку задержка во времени даст возможность сформироваться в этой части нормальному передне-заднему градиенту морфогена

Эта теория весьма популярна в исследованиях развития высших растений, поскольку их формирование, несомненно, происходит под воздействием вектора гравитации.

И тем не менее рассматривать теорию Чайлда как универсальное объяснение пространственной организации развития нельзя. Прежде всего, часто не удастся обнаружить необходимой, с точки зрения Чайлда, гетерогенности внешней среды, окружающей яйцеклетку или зародыш, или же морфогенез последних не ориентирован в соответствии с этой гетерогенностью. Сагиттальная плоскость в яйце амфибий может возникать при партеногенезе или при введении спермато-

зоида точно в анимальный полюс яйцеклетки; в обоих случаях отсутствует внешний фактор, порождающий второй градиент. Тем не менее развитие таких зародышей не отличается от нормального. Далеко не всегда в ходе развития установление физиологических градиентов предшествует появлению морфологических неоднородностей: встречается и обратная последовательность.

Метаболическая формулировка Чайлда происходит очевидным образом из желания привязать эпигенетический градиент к экспериментально измеряемой величине. В той степени, в которой эпигенетические градиенты существуют и задаются биохимически, глобальная интенсивность метаболизма является

функцией этих величин и иногда может быть определена по локальной координате. Однако поскольку речь здесь идет о размытой величине, несущей очень мало информации, было бы явно несерьезно связывать ее с эпигенезом в целом. (Не следует забывать, что любой локальный морфогенез требует трёх градиентов, а не одного...)

Несмотря на свои недостатки, теория градиента имеет огромные достоинства, которых лишены более современные теории, основанные на идее избирательной активации генов. Как отмечает крупнейший математик Р. Том, «старая теория имеет геометрический характер и с математической точки зрения свидетельствует о принципиально правильной интуиции авторов».

2.3.8. Модели диссипативных структур

Теория физиологических градиентов опирается на традиционный физиологический фундамент. Далее мы изложим радикально иной подход, осуществляемый в рамках более общего современного научного контекста, поскольку, напомним, самоорганизация открытой системы – не есть явление сугубо биологическое. И потому самоорганизация биологическая должна рассматриваться как частный случай самоорганизации как таковой.

Итак, в ходе онтогенеза организма структура и форма не просто изменяются, они возникают. То есть до начала онтогенеза структуры будущего организма не существует. В ходе биологического онтогенеза происходит структурирование, возникновение структуры из бесструктурного состояния, т. е. хаоса.

Динамический (детерминированный) хаос – сложное непредсказуемое поведение детерминированной нелинейной системы. Оказалось, что даже простые системы, состоящие из малого числа компонентов и детерминированные правилами, не включающими элементов случайности, могут проявлять случайное поведение, достаточно сложное и непредсказуемое, причём случайность носит принципиальный, неустранимый характер. Такого рода случайность, непредсказуемость развития системы и понимается как хаос.

Детерминированный хаос сочетает детерминированность и случайность, ограниченную предсказуемость и непредсказуемость и проявляется в столь разных явлениях, как кинетика химических реакций, турбулентность жидкости и газа, геофизические, погодные изменения, физиологические реакции организма, динамика популяций, эпидемии, социальные явления (например, даже курс акций).

Прежде разделяли детерминированные системы, для которых был возможен прогноз на любой отрезок времени (подобно прогнозу затмений солнца), и стохастические системы, которые можно охарактеризовать лишь статистически. Теперь же изучен новый класс объектов, формально детерминированных, но с поведением, прогнозируемым лишь на ограниченный отрезок времени.

Оба полюса – порядок и хаос – не существуют в чистом виде, если понимать упорядоченные системы как полностью регулярные, детерминированные и предсказуемые, а неупорядоченные системы как совершенно нерегулярные, случайные, непредсказуемые. Примером систем с высокой степенью порядка и

стабильности служат кристаллы; на противоположном полюсе располагаются такие хаотические системы, как газы, плазма.

Итак, нелинейные детерминированные системы, состоящие из немногих простых компонентов, могут вести себя неупорядоченно, хаотически.

Хаотические системы чувствительны к малым воздействиям, как начальным, так и во всех точках траектории. В хаотическом мире трудно предсказать, какие вариации возникнут в данное время и в данном месте, ошибки и неопределенность нарастают экспоненциально с течением времени. Э. Лоренц назвал это явление эффектом бабочки: бабочка, взмахивающая крыльями в Айове, может вызвать лавину эффектов, которые могут достигнуть высшей точки в дождливый сезон в Индонезии. Итак, нелинейные детерминированные системы, состоящие из немногих простых компонентов, могут вести себя неупорядоченно, хаотически.

2.3.8.1. Теория бифуркаций и катастроф и онтогенез

Современные представления о динамическом, или детерминированном, хаосе неразрывно связаны с теорией бифуркаций и катастроф.

Бифуркации (катастрофы) представляют собой разрывы непрерывности поведения систем, описываемых гладкими (непрерывными) функциями; катастрофа – скачкообразное изменение, возникающее в виде внезапного ответа системы на плавное изменение внешних условий.

Термин «бифуркация» (раздвоение, образование вилки) употребляется, как и «катастрофа», для обозначения качественных перестроек различных систем при изменении параметров.

Обычный пример катастрофы, бифуркации представляет собой поведение какой-либо упругой конструкции, под воздействием увеличивающейся нагрузки внезапно, скачкообразно переходящей в другое положение (рис. 147), причём направление выгиба конструкции предсказать невозможно.

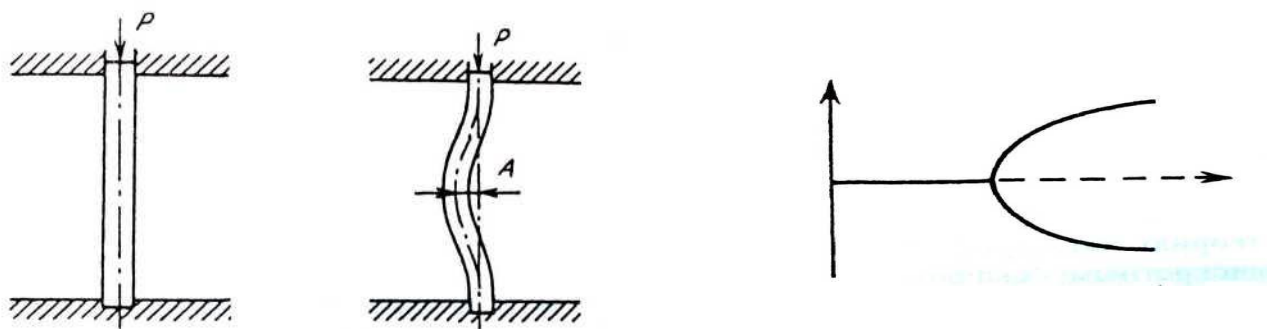


Рис. 147. Слева – прогиб колонны при превышении критической нагрузки: P – деформирующая сила, A – направление деформации; справа – графическое представление бифуркации (по: Малинецкий, 1997)

В самых разнообразных системах при изменении значения «управляющей» переменной система уходит от равновесия, достигая порога устойчиво-

сти. Это критическое значение называется точкой бифуркации; в точке бифуркации у системы появляется «выбор», в котором неизбежно присутствует элемент случайности с невозможностью предсказать выбор траектории эволюции системы – вспомним эпигенетический ландшафт Уоддингтона (2.3.2). Последовательность бифуркаций во времени описывает морфологию поведения системы. Подобные последовательности приведены на рис. 148. Обратим внимание, что эта схема может восприниматься и как схема дивергирующего *филогенеза*, и как схема последовательности дифференциаций в ходе *онтогенеза*.

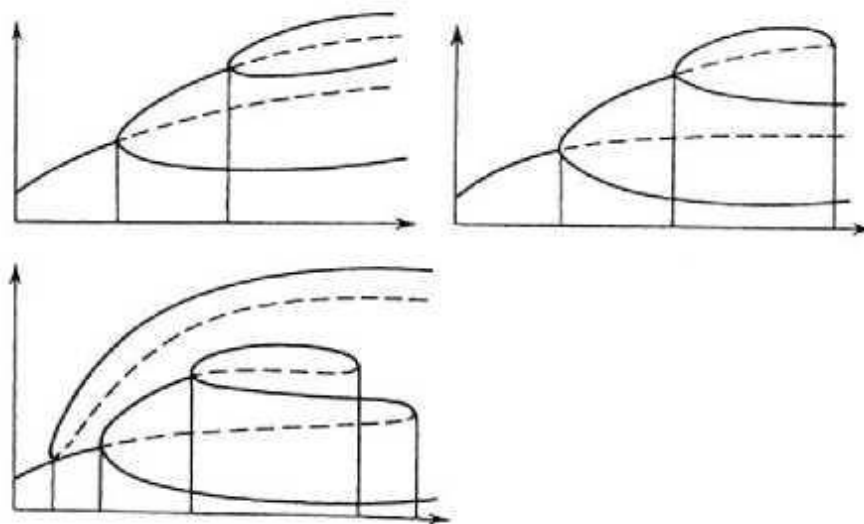


Рис. 148. Примеры последовательностей бифуркаций (по: Малинецкий, 1997)

Теория катастроф указывает на некоторые общие черты явлений скачкообразного изменения режима разнообразных систем в ответ на плавное изменение внешних условий: сочетание случайности и необходимости, детерминизма и непредсказуемости, возможность выбора из нескольких решений вблизи точки бифуркации, неожиданно сильного отклика на слабое воздействие (и наоборот).

Сценариям перехода от порядка к хаосу противостоит сценарий противоположной направленности – возникновение порядка из хаоса, самоорганизация.

Самоорганизация – *спонтанное возникновение упорядоченного состояния или поведения в сложных открытых системах, появление из начальной неупорядоченности организованных в пространстве и/или времени структур и процессов без упорядочивающих внешних воздействий, иначе говоря – рождение регулярного предсказуемого поведения в сложной системе, состоящей из элементов с хаотической динамикой.*

Другое определение самоорганизации: *процесс, в ходе которого паттерн на глобальном уровне системы возникает путём многочисленных локальных взаимодействий компонентов низшего уровня системы.*

Итак, *диссипативная система – это открытая система, которая оперирует вдали от термодинамического равновесия. Иными словами, это устойчивое состояние, возникающее в неравновесной среде при условии диссипации (рассеивания) энергии, которая поступает извне. Диссипатив-*

ная система иногда называется ещё стационарной открытой системой или неравновесной открытой системой.

Может ли протекать примитивный морфогенез и самопроизвольное (не «спечатываемое» с неоднородностей внешней среды) усложнение структуры в небиологических системах?

В настоящее время известен целый ряд таких систем. Их характерное свойство – энергетическая открытость: самопроизвольное возникновение, поддержание устойчивости и некоторая эволюция структур наблюдаются лишь тогда, когда система непрерывно получает энергию извне. При этом часть поступившей энергии рассеивается. Поэтому возникающие в таких системах структуры называются диссипативными (от лат. *Dissipatio* – рассеяние).

Спонтанное структурирование в условиях притока энергии извне известно уже давно. Классическим примером может служить возникновение ячеек Бенара – возникновение упорядоченности в виде конвективных ячеек в форме цилиндрических валов или правильных шестигранных структур в слое вязкой жидкости с вертикальным градиентом температуры, т. е. равномерно подогреваемой снизу (рис. 149).

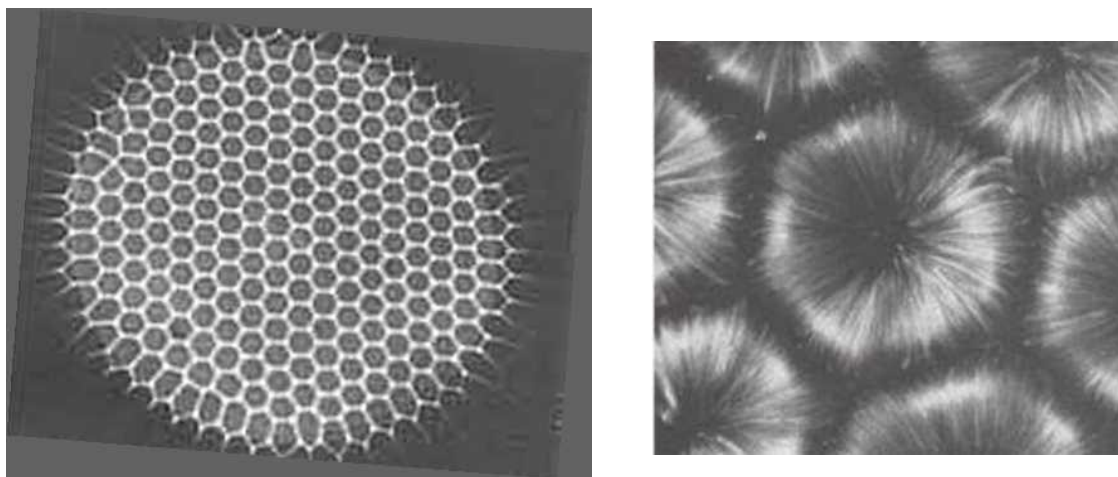


Рис. 149. Ячейки Бенара (по: Рабинович, Езерский, 1998): слева – общий вид, справа – фрагмент

Один из первых и наиболее хорошо изученных примеров образования диссипативных структур – химическая реакция Белоусова–Жаботинского. Это тип химических реакций, протекающих в колебательном режиме, при котором некоторые параметры реакции (цвет, концентрация компонентов, температура и др.) изменяются периодически, образуя сложную пространственно-временную структуру реакционной среды. (Кстати, в своё время при появлении первой публикации Б. П. Белоусова научная общественность отказалась верить в существование таких процессов.)

В настоящее время под этим названием объединяется целый класс родственных химических систем, близких по механизму, но различающихся используемыми катализаторами (Ce^{3+} , Mn^{2+} и комплексы Fe^{2+} , Ru^{2+}), органическими восстановителями (малоновая кислота, броммалоновая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота и др.) и окислителями (броматы, иодаты и др.).

При определённых условиях эти системы могут демонстрировать очень сложные формы поведения: от регулярных периодических до хаотических колебаний и являются важным объектом исследования универсальных закономерностей нелинейных систем.

Например, при катализуемом ионами церия (Ce) окислении лимонной кислоты броматом калия наблюдаются стойкие колебания концентрации как ионов Br, так и отношения Ce^{4+}/Ce^{3+} .

Если эту реакцию провести в тонком двухмерном слое (например, в чашке Петри), то возникают причудливые спиральные волны концентраций реагирующих веществ, постепенно растущие и распространяющиеся в стороны (рис. 150). В подобных системах происходят также колебания концентрации, причем могут выделяться центры с наибольшей частотой колебаний, которые окажутся «ведущими» (исходящие из них волны будут доминировать). Сочетание пространственных и временных колебаний – характерная черта диссипативных структур.

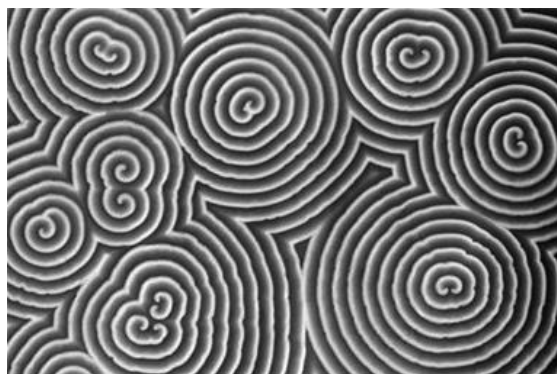


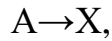
Рис. 150. Внешний вид реакции Белоусова –Жаботинского в тонком слое

Некоторые авторы полагают, что явления такого рода имеют непосредственное отношение к биологическому морфогенезу. Однако правильнее было бы думать, что для понимания биологического морфогенеза наибольшее значение имеют не эти явления сами по себе, а созданная для их объяснения математическая теория.

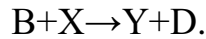
Независимо от упомянутых работ в 1952 г. английский математик А. Тьюринг предложил математическую модель некоторого абстрактного физико-химического процесса, в ходе которого должны возникать устойчивые пространственные (а также временные) диссипативные структуры. В дальнейшем работа Тьюринга была развита и усовершенствована школой И. Пригожина в Брюсселе, почему разработанная этой школой модельная система получила название «брюсселятор».

Данная модель исходит из совершенно гипотетической схемы синтеза и распада веществ X и Y при наличии автокатализа вещества X.

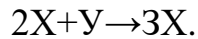
Пусть имеются исходные вещества A и B, концентрации которых поддерживаются постоянными. Пусть, далее, вещество A превращается в X:



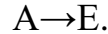
а В, вступая в реакцию с X, даёт вещества Y и С:



Синтез X – процесс автокаталитический:



Наконец, X спонтанно разлагается, превращаясь в E:



Принимается, что D и E – конечные продукты, которые немедленно удаляются из того сосуда (реактора), где протекают данные процессы. Именно их непрерывное удаление и выражает термодинамическую неравновесность данной системы.

В этой модели принципиально важно предположение о диффузии как X, так и Y вдоль сосуда – реактора, который принимается одномерным, имеющим вид трубки или замкнутого кольца. Скорость диффузии пропорциональна коэффициентам диффузии D_x или D_y и второй производной от концентрации данного реагента по длине сосуда.

Уравнения Тьюринга имеют вид

$$\frac{\partial X}{\partial t} = A + X^2 Y - (B+1)X + D_x + D_x \frac{\partial^2 X}{\partial r^2};$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = BX - X^2 Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2}.$$

Кибернетическую схему брюсселятора см. на рис. 151:

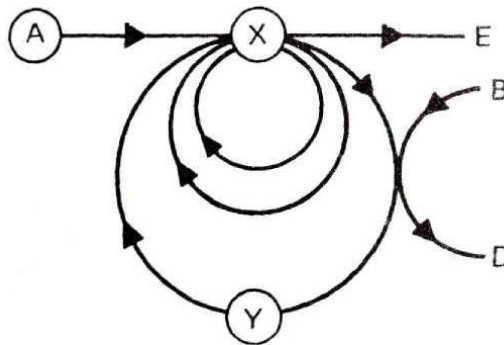


Рис. 151. Схема реакций «брюсселятора» (по: Пригожин, Стенгерс, 1986)

Главное свойство процессов, описываемых этими уравнениями, состоит в том, что их решения неустойчивы к колебаниям концентраций метаболитов X и Y, имеющим определенную длину волны λ (сложным образом зависящую от введенных в уравнение параметров).

Иными словами, если накладывать на систему сколь угодно малые колебания концентраций с длиной волны λ , то они, ввиду внутренних свойств такой системы, закрепятся, усилятся и превратятся в достаточно устойчивые (существующие и после снятия внешних воздействий) колеблющиеся или стационарные диссипативные структуры (закономерно расположенные максимумы концентраций X или Y). Колебания же концентраций с другими длинами волн не возбуждают таких структур и угаснут, как только прекратится их подача извне. То

же самое свойство можно выразить так: система Тьюринга способна создавать структуры из шума. Действительно, если наложить на такую систему «концентрационный шум», т. е. колебания концентраций любых произвольных длин волн, то система «выберет», усилит и сделает устойчивым колебание с длиной волны λ , а другие колебания угаснут сразу же после снятия воздействия.

Другими словами, брюсселятор способен к спонтанной (не определяемой однозначно внешними возмущениями) трансляционной диссимметризации.

С помощью модели Тьюринга было предпринято немало попыток объяснить морфогенетические процессы, особенно связанные с возникновением периодических структур (мезодермальные сомиты, пальцы конечностей, щетинки на покровах тела насекомых, пятнистый или полосатый рисунок покровов тела).

Классическим, одним из первых, примером подобной *биологической* самоорганизации стала уже упоминавшаяся агрегация миксамёб акразиомицета *Dictyostelium* (2.1.11). Как известно, агрегирующие клетки движутся в направлении возрастания концентрации аттрактанта – цАМФ; клеточный источник аттрактанта становится центром агрегации. Агрегация происходит неравномерно, с формированием концентрических или спиральных волн клеток, т.е. пространственно-временной упорядоченности вокруг центров агрегации (рис.152). В системе агрегирующих амёб с несколькими центрами притяжения между ними возникает конкуренция; вся область оказывается разделённой на участки, связанные с этими центрами.

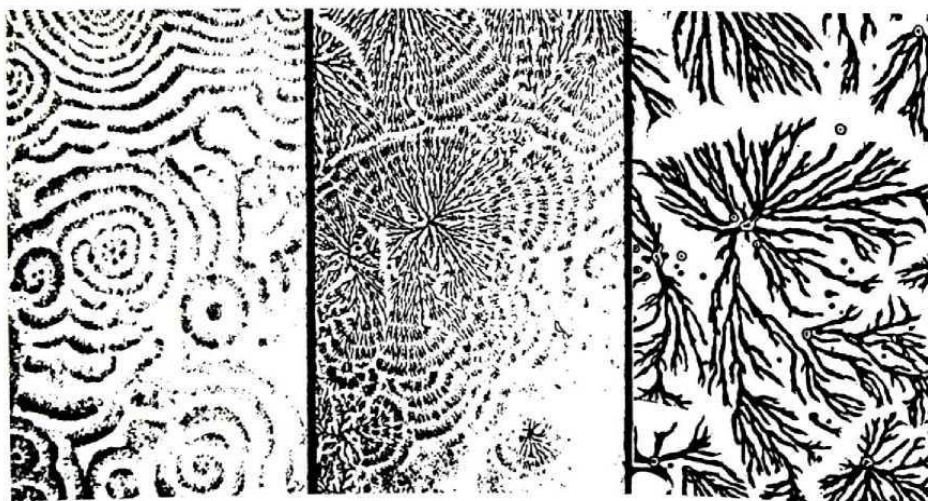


Рис. 152. Последовательность структурирования популяции амёб *Dictyostelium* (по: Lackie, 1986)

Итак, в ходе биологической самоорганизации нелинейные взаимодействия элементов могут вести к сложному и неожиданному поведению их системы с формированием упорядоченного в пространстве или времени паттерна на базе хаотической динамики отдельных элементов системы.

Одна из наиболее разработанных моделей морфогенеза, основанных на принципах Тьюринга, принадлежит А. Гиреру и Х. Мейнхардту.

При этом авторы также исходили из гипотезы, что каждая морфологическая структура организма возникает на основе ранее появившегося концентрационного максимума вещества (морфогена), который считается специфическим предшественником этой структуры.

Авторы постулируют наличие двух морфогенов: *активатора a* и *ингибитора h*; т. е. первый активирует процесс, а второй подавляет его. Их кинетика описывается уравнениями:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \rho + C \frac{a^2}{h} - \mu a + D_a \frac{\partial^2}{\partial r^2};$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} + B a^2 - \sigma h + D_h \frac{\partial^2}{\partial r^2}.$$

Здесь ρ выражает постоянную (базовую) составляющую скорость синтеза активатора; $C \frac{a^2}{h}$ – нелинейный член, описывающий квадратичный автокатализ того же морфогена, а член μa – 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 σh) 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 начнёт 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. 153).

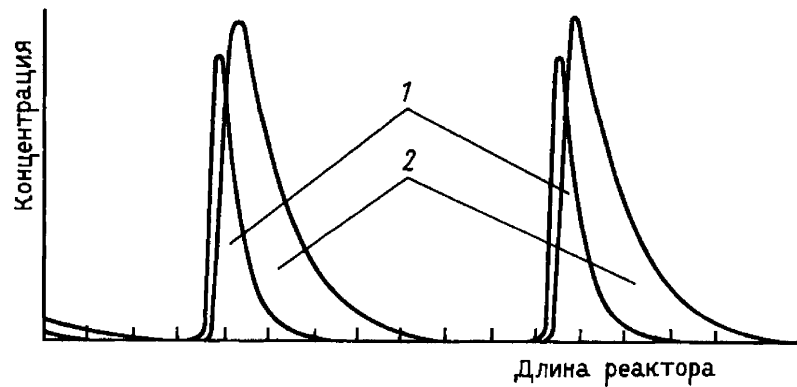


Рис. 153. Распределение активатора и ингибитора вдоль оси реактора согласно модели Гирера–Мейнхардта (по: Meinhardt, 1982): 1 – активатор; 2 – ингибитор

Таким образом, модель Гирера–Мейнхардта имитирует образование серии раздвинутых в пространстве «концентрационных структур», исходя из начального плавного градиента или вовсе 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 гидродных полипов на столоне или листьев на стебле растения (рис. 154). Но если переходить к более тонким процессам, то основной исходный постулат модели – соответствие каждой морфологической структуре предшествующего ей «морфогена» – становится неправдоподобным.

Таковыми моделями не учитывается роль клеточных структур и клеточных взаимодействий в морфогенезе, сводя всё к химической «предразметке». Но далеко не всегда возникновению какого-либо органа предшествует его детальная химическая «предразметка». Даже если она и существует, то её преобразование в реальную геометрическую форму – специальная проблема, которую данный класс моделей не обсуждает.

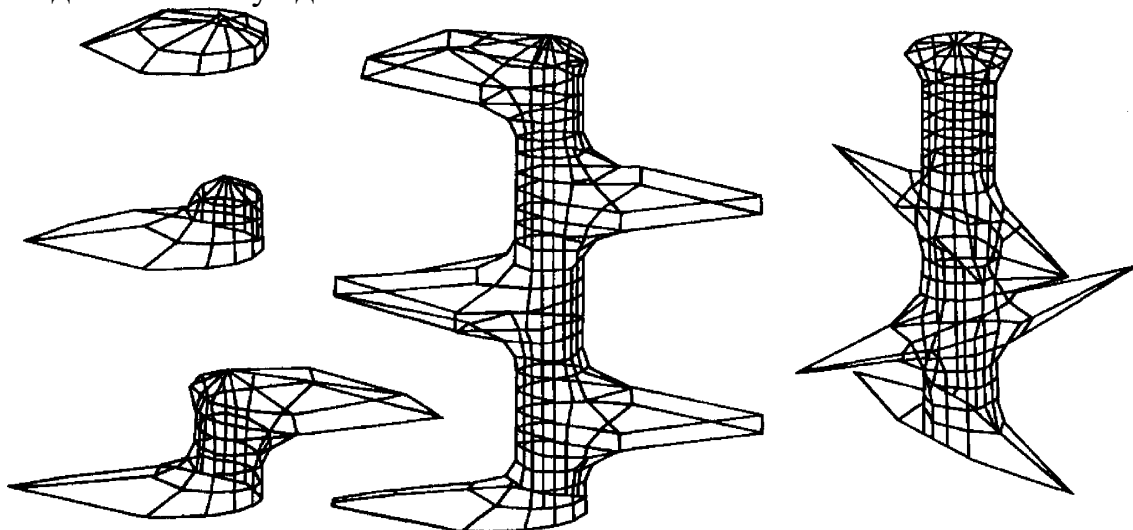


Рис. 154. Последовательные этапы закладки листьев растения согласно модели Гирера–Мейнхардта (по: Meinhardt, 1982): предполагается, что каждый последующий лист соответствует максимуму концентрации активатора

3. СООТНОШЕНИЕ ОНТО- И ФИЛОГЕНЕЗА ЭВОЛЮЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

Важно подчеркнуть, что спецификой предмета исследования настоящего раздела является не привычное изучение изменения и преемственности тех или иных структур и их функций, а изучение изменения, т. е. эволюции, хода, последовательности их формирования.

Традиционно это осуществлялось посредством сравнительно-эмбриологического метода, т. е. задачей такой сравнительно-эволюционной эмбриологии является выявление тех элементов и закономерностей онтогенеза, от которых зависит ход эволюционного процесса. Это определение подразумевает, что процессы *онтогенеза первичны*, а ход *эволюции вторичен* и зависит от них. Напомним (см. часть первую), что так думали не всегда. Именно: Э. Геккель утверждал прямо противоположное: «...филогенез есть механическая *причина* онтогенеза». Именно он жёстко увязал эти два, казалось бы, совершенно разных явления (рис. 155) (что подробно рассматривалось в историческом очерке части I).

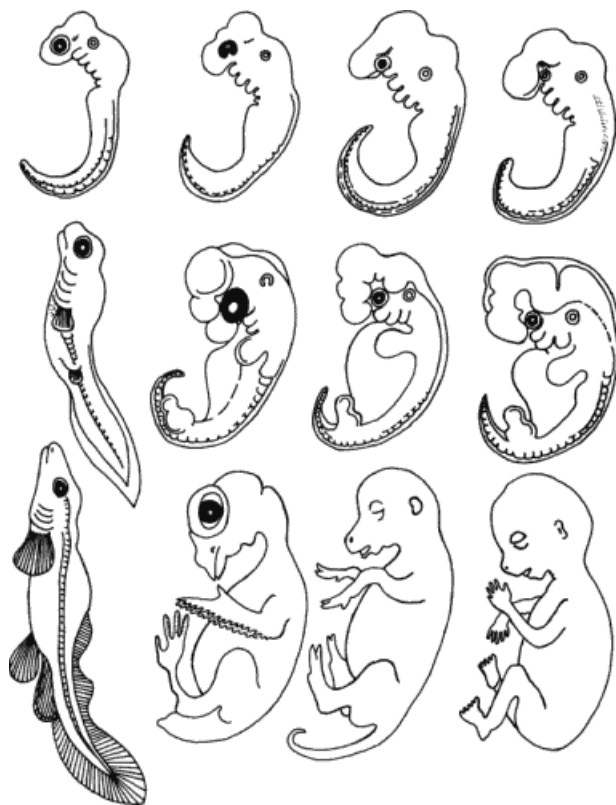


Рис. 155. Зародыши рыбы, курицы, коровы и человека на разных стадиях развития
(по: Haeckel, 1879)

Принципиально иную точку зрения одним из первых высказал А. Н. Северцов: «Филогенетические изменения строения взрослых органов происходят путём изменения хода эмбрионального развития этих органов. Филогенез является, таким образом, *функцией* онтогенеза».

Наконец, за истекшие с тех пор многие десятилетия собран огромный массив данных о молекулярно-генетических механизмах онтогенеза, которые тоже требуют увязки как с онто-, так и филогенезом.

Раздел биологии развития, который исследует эту проблему, и называют эволюционной биологией развития (или, как сейчас иногда говорят – «*evo-devo*» – от англ. «*evolutionary developmental biology*»). Как образно выразился Б. Холл: «Evo-devo охватывает всё, что содержится в чёрном ящике между гено-типом и фенотипом».

3.1. ДВА ПОДХОДА К ЭВОЛЮЦИИ ОНТОГЕНЕЗА

Следуя Л. В. Белоусову, можно сформулировать два важнейших подхода к эволюции онтогенеза – условно говоря:

- 1) *геноцентрический* и
- 2) *морфоцентрический* (более традиционный).

Понятно, что для того чтобы какие-либо изменения хода развития некоторого вида приобрели эволюционное значение, они должны передаваться по наследству. Онтогенез конвертирует геномную информацию в фенотип, и его генеративные правила определяют соотношение генотипа и фенотипа.

Следовательно, главным содержанием эволюционной эмбриологии должно быть сопоставление *геномов* сравниваемых групп животных по следующему принципу: чем ближе структуры ДНК рассматриваемых групп или видов, тем эволюционно ближе должны быть эти группы или виды между собой, и наоборот. Изменения в онтогенезе, описываемые традиционными морфологическими (негенетическими) методами, должны быть, согласно такой точке зрения, прямыми и однозначными следствиями генетических перестроек. Это и можно назвать *геноцентрическим* подходом.

В крайней форме геноцентрический взгляд «видит» эволюцию живых форм как репликацию и совершенствование генов, а организмы – как носителей, переносчиков генов. Предельно выраженные геноцентрические представления сформулированы Р. Докинзом: *фенотипический эффект гена выносится за пределы организма*, включая, например, построенный личинкой ручейника домик, паутину паука, коллективно строящиеся муравейники, термитники, что и создаёт «расширенный фенотип».

При этом исследование молекулярно-генетических механизмов эмбрионального развития обнаружило своеобразный парадокс. Суть его состоит в том, что всё многообразие форм развития животных, принадлежащих к морфологически различным типам, часто контролируется и направляется генами, структура которых в высшей степени консервативна.

В современной биологии кристаллизуется новая парадигма эволюции, включающая признание важной роли *эпигенетических* факторов и механизмов. Согласно этой концепции, гены в развитии многоклеточных животных представляют собой инструменты, для функционирования которых необходимы эпигенетические инструкции; именно эпигенетическая информация дополняет регуляцию на уровне дифференциальной активности экспрессии генов. Эпигенетические механизмы, включающие метилирование ДНК, модификации гистонов, микроРНК и РНК-интерференцию, принимают участие в регуляции ре-

пликации и репарации ДНК, транскрипции и трансляции, сборке нуклеосом, защите генома от чужеродных элементов и в других важнейших внутриклеточных процессах.

Поскольку геном организма не способен функционировать и эволюционировать вне фенотипической «оболочки», остаётся принять постулат эволюционного отбора целостного комплекса генотип-фенотип, уже созданного эволюцией, который продолжает подвергаться изменениям и отбору на всех стадиях онтогенеза многоклеточного организма.

Применение в течение последних десятилетий этого подхода и одной из его разновидностей – так называемой ДНК-систематики – привело к целому ряду важных результатов. Однако немало из них оказались парадоксальными с точки зрения традиционных подходов и конфликтными с ними: например, по генетическим критериям родственными оказываются группы организмов, до сих пор таковыми не рассматривавшиеся, и наоборот.

Однако «любое» *генетическое* сходство некоторых систематических групп и сходство *эмбриологическое* и *морфологическое* – вещи разные, непосредственно друг к другу не сводимые.

Отсюда следует, что рассматривать эволюцию онтогенезов с чисто *генетических* позиций довольно рискованно: при таком подходе утрачивается та стройная базовая сравнительно-эволюционная картина, которая была создана трудами эмбриологов-классиков и на которой, в общем-то, и построена известная нам биология. Уже одно это требует не утрачивать внимания к подходу, который рассматривает прежде всего *морфологическую* структуру организмов и потому может быть назван *морфоцентрическим*.

В качестве примера рассмотрим факты, связанные с эволюцией конечностей членистоногих, которые иллюстрируют различия между обоими подходами и необходимостью каждого из них.

С *морфологической* точки зрения, предками членистоногих должны считаться представители Onychophora, обладающие различным количеством (от 14 до 43) туловищных сегментов, каждый из которых несёт по паре нерасчленённых конечностей. Все сегменты и принадлежащие им конечности имеют совершенно одинаковую структуру (так называемая *гомономная* сегментация). У собственно членистоногих сегментация становится *гетерономной*, т. е. разные отделы тела несут на себе конечности разного строения (или не несут их вовсе). У ракообразных число конечностей сравнительно большое, причём они присутствуют как на грудном (торакальном), так и на брюшном (абдоминальном) отделах тела. Торакальные и абдоминальные конечности устроены по-разному и выполняют разные функции. Между тем у насекомых количество конечностей уменьшено до трёх пар, и все их несёт грудной отдел. Изменения числа и структуры конечностей связаны 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.

Таким образом, проблема уменьшения числа конечностей и их локализация с позиций *геноцентрического* подхода решена: найдена генетическая основа этих морфологических различий. С точки же зрения *морфоцентрического* подхода к её решению даже и не приступали. Действительно, не дан ответ на главные с этой точки зрения вопросы. *Во-первых*, почему те или иные гены, во всех соматических клетках организма представленные одинаково, оказывают влияние не на все, а только на строго определённые отделы тела и связанные с ними структуры? *Во-вторых*, почему возникает строго определённое количество конечностей (например, три, а не четыре пары), имеющих строго определённую форму и структуру? 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 модулируют. 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*.

С другой стороны, противопоставлять генетике эволюционную морфологию тоже неверно. Природа едина. Многоуровневые по своей сути явления развития мы подразделяем на анатомические, цитологические, молекулярные и прочие составляющие только в нашем сознании для удобства анализа. Плодотворное же решение такого рода проблем возможно лишь при кооперации разных направлений исследований.

В ходе эволюции происходит как а) *видоизменение имеющихся генов*, так и б) *возникновение новых*.

Образование новых генов обусловлено различными перестройками генетического материала и прежде всего *дупликацией* генов, которая создаёт предпосылки их последующего *расхождения*, или *диверсификации*. Определённую роль в новообразовании генов играет также *слияние* генов и *обособление их частей*.

Диверсификация генов осуществляется благодаря изменениям, происходящим спонтанно или в ходе рекомбинации, а также под действием различных внешних факторов. Могут возникать:

- а) либо *точечные мутации*, в ходе которых происходит перестановка оснований;
- б) либо *инверсия*;
- в) либо выпадение отдельных нуклеотидов, или *делеция*;
- г) известны и точечные *инсерции*, или вставки. Подобные изменения могут затрагивать и более значительные участки ДНК.

Генетические изменения разного масштаба происходят как в кодирующих областях гена, что ведёт к образованию белков с видоизменённым аминокислотным составом, так и в некодирующих областях, в том числе в цис-контролирующих участках. На уровне клеточных функций мутации видоизменяют свойства транскрипционных факторов, элементов механизмов сигналинга, ферментов и др.

В результате дупликации и диверсификации последовательностей ДНК в процессе эволюции возникают целые семейства и даже сверхсемейства генов. Изменение нуклеотидных последовательностей генов и соответствующее изменение аминокислотного состава кодируемых ими белков служит причиной того, что гены данного семейства в ходе эволюции приобретают новые функции. Формирование семейств генов в течение длительной эволюции животных и сопровождает, и участвует в эволюции индивидуального развития. Ведущую роль в эволюции многоклеточных животных играет видоизменение связей между генами, обеспечивающими индивидуальное развитие. Изменения, происшедшие в дис-регуляторной системе гена, могут вызвать переподчинение данного гена регулятору, который ранее был индифферентен по отношению к этому гену у предковой формы. Таким образом, изменения на уровне ДНК дис-регуляторных систем, создавая новые паттерны транскрипции генов в развивающемся организме, способны вызывать новообразования, радикально затрагивающие план строения животного.

Генетические программы развития подразделяются на ряд последовательных этапов. Завершающие этапы этих программ представлены батареями генов тканеспецифической терминальной дифференциации. Если возникает изменение связей в этом звене, т. е. на уровне взаимодействия регулятора с контролируемой батареей, происходят какие-то небольшие изменения морфологии, которые не нарушают общего плана строения тела животного. Если изменение затронет более ранние этапы реализации программ развития, следует ожидать более глубоких перемен. Действительно, если у предковой формы изменение затронет регуляторную систему гена, которая детерминирует место и время его экспрессии, то могут возникнуть такие новообразования, которые существенно видоизменяют строение тела животного. Это обстоятельство, по-видимому, нашло отражение в известных представлениях А. Н. Северцова о филэмбриогенезах. Напомним: согласно Северцову, закрепившиеся в филогенезе изменения ранних этапов онтогенеза, или архаллакисы, вызывают коренную перестройку онтогенеза и ведут к появлению радикально изменённых форм, тогда как изменения, происходящие на поздних этапах, или анаболии, не связаны с реорганизацией плана строения тела.

При всём этом следует отметить, что попытка объяснить морфологическую эволюцию в терминах генетики постоянно тормозится своеобразием предмета, доводящим порой до отчаяния (как пишут Р. Рэфф и Т. Кофмэн). В отличие от очевидных физиологических или морфогенетических изменений, которые возникают в жизни отдельной особи и которые можно непосредственно наблюдать и изучать экспериментально, эволюционные изменения усколь-

зают от наблюдения и масштабы их ограничены. Вследствие этого большая часть наших сведений о морфологической эволюции получена путём изучения не организмов, а их ископаемых остатков, фрагментов, которые мы можем рассматривать как организмы, только пользуясь всеми знаниями, почерпнутыми из биологии.

Из этого не вытекает, что единственным источником данных об эволюции служит палеонтологическая летопись. Просто всегда нужно иметь в виду, что сведения, получаемые при изучении ископаемых остатков, качественно иные, нежели результаты биохимических, эмбриологических и генетических исследований. Лишь обратившись к палеонтологической летописи, мы можем воссоздать подлинную эволюционную историю не только ныне живущих организмов, но и давно вымерших линий, а также узнать реальную скорость эволюционного процесса.

Переходя непосредственно к предмету эволюционной эмбриологии, необходимо напомнить, что филогенез складывается не из одних только изменений хода развития (и, как следствие, строения взрослой особи). Предположим, что в биологической эволюции нет стойкой консервативной или, лучше сказать, инвариантной компоненты, т. е. тенденции к сохранению в пределах обширных систематических групп некоего единого «плана строения» (при допущении множества индивидуальных вариантов в пределах этого плана). В этом случае *многообразие форм организмов представляло бы собой сплошной хаос и никакая систематика не была бы возможна в принципе.*

Хотя организмы подчиняются законам химии и физики, существует дополнительный фактор, управляющий морфологией, – эволюционная история данного организма. По образному выражению Жакоба, эволюция действует путём «перелицовки старого». То есть структуры не появляются *de novo*; эволюция «предпочитает» создавать новшества, видоизменяя уже существующие системы или структуры. 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.

3.2. ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ВАРИАНТЫ, АРХЕТИПЫ, УЗЛЫ СХОДСТВА

С самого зарождения биологической систематики в современном её понимании (в конце XVIII в.) становилось ясно, что всё разнообразие форм организмов может быть сведено к небольшому числу различных «планов строения» (впрочем, подобного рода идеи известны со времён античной науки).

Первой последовательной попыткой выразить эту закономерность была теория типов Ж. Кювье, о которой уже упоминалось в историческом очерке. Он разделил всех известных в то время науке животных на типы: *позвоночных, членистых, мягкотелых и лучистых.*

В общем научном контексте того времени классификация Ж. Кювье естественно вела к представлению об *архетипах*, т. е. о некоторых *идеальных прообразах*, к вариациям которых можно свести все реальные формы животных. Ряд естествоиспытателей первой половины XIX в., прежде всего представители натурфилософии, *конструировали* такие архетипы – идеального моллюска, идеального позвоночного и т. п. В том числе этим занимались и Т. Гексли (1825–1895) Р. Оуэн (1804–1892). Интересно, что первый стал впоследствии убеждённым дарвинистом, а второй создал очень важное понятие гомологии (см. ниже).

Начиная с Ж. Кювье такие исследователи представляли себе живую природу большей частью как совокупность взрослых особей. Скудость эмбриологических представлений наложила отпечаток на их концепции и тем самым на последующее развитие биологии. Поскольку архетипы мыслились как *взрослые, а не эмбриональные формы*, то вопрос об устойчивости выраженных ими планов строения мог тоже решаться в рамках лишь тех взаимодействий, которые наблюдаются только *во взрослом* организме.

Именно такой взгляд развивал сам Кювье. Он считал, что наличие и устойчивость определённого плана строения связаны с взаимодействиями *уже функционирующих* органов. Последнее нашло выражение в знаменитом «*принципе корреляции*» Кювье, который позволял ему, например, реконструировать весь облик ископаемого животного по одной его кости. Так, например, если череп имеет длинные резцы и коренные зубы, приспособленные для разрывания мяса, то ему должны соответствовать туловище и лапы, приспособленные к скрадыванию и схватыванию добычи, т. е. снабжённые когтями, а не, например, копытами.

Кювье понимал, что морфология вымерших животных не только подчиняется тем же законам, которые существуют для ныне живущих форм, но и то, что строение тела всех организмов очень тонко и глубоко интегрировано, так что каждый организм представляет собой функциональное и морфологическое единство. Именно эта концепция заставила Кювье выступить против эволюционной теории Ламарка, поскольку функциональная интеграция требует стабильности. Кювье считал допустимой изменчивость поверхностных или функционально второстепенных признаков, но всякое изменение в любой из главных частей тела должно было, по его мнению, разрушить единство целого и превратить организм в недееспособную нелепицу.

Мысль о существовании каких-либо корреляций между ещё не функционирующими, а только *развивающимися* органами была чужда Кювье. Его подход можно охарактеризовать как *функционально-телеологический*: план строения объяснялся посредством ответа на вопрос «*для чего он полезен?*».

Иную точку зрения одним из первых пытался выразить Э. Ж. Сент-Илер (1772–1844) (столкновение двух точек зрения особенно ярко проявилось в знаменитой публичной дискуссии его с Кювье, происшедшей во Французской академии наук в 1830 г.).

В противоположность принципу корреляции Кювье Сент-Илер выдвигает принцип *коннексий* – связей, основанных на *дофункциональном, структурно-композиционном* сходстве зачатков эмбриона. Он стремится (хотя ещё в смут-

ной форме) выразить идею о том, что между различными органами могут быть связи, основанные не на их последующем функционировании, а на *законах их формообразования*; он говорит в этом смысле о «философском» сходстве зачатков. Но поскольку его мысли не были достаточно чётко сформулированы, они не были тогда поняты (и, по мнению современников, спор выиграл Ж. Кювье).

Однако идеи Сент-Илера не пропали даром. Они легли в основу понятия *гомологии*, сформулированного Р. Оуэном. Следует отметить, что очень близко к тем же принципам подошёл поэт и естествоиспытатель И. Гёте (1749–1832), который верно подчеркнул суть разногласий Кювье и Сент-Илера: для него это было прежде всего столкновение двух подходов к изучению природы вообще: Кювье воплощал в его глазах путь мысли «от единичного к целому», от опыта и факта – к осторожным обобщениям, а Сент-Илер – «от целого к единичному», от общей идеи к её конкретным проявлениям.

Подход Р. Оуэна естественно вытекал из принципа архетипов; понятие же гомологии было заимствовано из элементарной геометрии (где гомологичными называют стороны подобных друг другу фигур, лежащие против разных углов). В таком же примерно смысле это понятие и было применено в биологической морфологии: гомологичными называют органы, занимающие у разных видов в плане строения «те же самые» места. То есть для установления гомологичности тех или иных органов *общий план строения сравниваемых организмов должен быть одинаковым*. Иными словами, понятие гомологии подразумевает *инвариантность* плана строения. Например, гомологичны парные конечности всех позвоночных – грудные плавники рыб, конечности земноводных и пресмыкающихся, крылья птиц, лапы китообразных, роющие конечности кротов и т.п. Ещё Э.Ж. Сент-Илер доказывал гомологию клюва птиц и челюстного аппарата млекопитающих. С другой стороны, например, мезонефрос и метанефрос негомологичны, хотя и выполняют одинаковые функции – так как возникают из разных закладок (см. 1.3.2.2.2).

Гомологии образуют фундамент анатомического мышления современного биолога, ограничивая круг возможных 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 этим принципам. Вместе с тем пример с мезо- и метанефросом показывает, что для надёжного установления гомологии исследователи уже не могли ограничиться сравнением взрослых форм: им приходилось всё чаще обращаться к формам эмбриональным.

Ярким выражением этой тенденции стал *закон зародышевого сходства* К. Бэра (см. исторический очерк в части 1 данного учебного пособия), заменивший собой «лестницы взрослых форм». Напомним, что в основе этого закона лежит мысль о том, что план строения определяется не только и не столько функциональными связями (по Кювье), сколько некоторыми законами *раннего (дофункционального) эмбрионального* развития.

3.3. ПРИНЦИП МОДУЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

В настоящее время изложенные подходы воплотились в той или иной степени в принципе *модульной организации*, суть которой состоит в следующем.

Развивающийся зародыш состоит из неких дискретных модулей. Такая организация позволяет отдельным частям тела изменяться, практически не затрагивая функций других. Вызванное мутациями изменение развития одного модуля не обязательно ведёт к изменению развития всех модулей одновременно, что резко повышает шанс на выживание претерпевшего мутацию животного и, таким образом, создаёт предпосылки к эволюционным преобразованиям.

Этот принцип распространяется не только на структуры зародыша, но и на генетические системы управления развитием. Например, изменение одной системы проведения сигнала в клетке не обязательно вызывает изменение других таких систем.

Если представить себе всю сложность и тонкую настройку процесса развития, то возникает вопрос: почему вообще допускаются изменения в развитии зародыша? Как могут они происходить, не вызывая гибели всего организма? Когда-то полагали, что единственный путь эволюционного процесса – добавление нового этапа к концу эмбриогенеза. Однако сейчас мы знаем, что эволюционные новообразования могут быть вызваны изменением даже очень ранних стадий развития зародыша. Возможность таких изменений является следствием того, что зародыш, как и взрослый организм, состоит из модулей.

Организмы построены из единиц, которые когерентны самим себе и в то же время представляют собой часть единицы более высокого порядка. Так, клетки служат частями тканей, которые, в свою очередь, являются частями органов, образующих системы и т. д.

Модулями развития могут быть морфогенетические поля, пути передачи сигналов, имагинальные диски, клеточные линии, парасегменты или зачатки органов. Модульными являются даже области, формирующие энхансеры генов. Так, если какой-то ген утрачивает или приобретает модульный энхансерный элемент, то организм, содержащий такой аллель, будет экспрессировать этот ген в иных местах и в иных положениях, по сравнению с теми организмами, которые сохранили энхансер в первоначальном виде.

Поскольку модули обнаружены на всех уровнях организации – от молекулярного до организменного, не приходится удивляться тому, что и активность этих процессов можно наблюдать на всех уровнях развития.

Изложенный принцип допускает изменение развития путем трёх процессов: диссоциации, дупликации и дивергенции, а также путем кооптации, что будет изложено ниже.

3.4. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ. ТИПЫ ФИЛЭМБРИОГЕНЕЗОВ

Как уже отмечалось, изменения хода *онтогенеза*, которые порождают изменения *эволюционные*, А. Н. Северцовым были названы *филэмбриогенезами*. Этот термин довольно прочно вошёл в научный обиход, однако за прошедшее время представления об этих процессах сильно изменились, и к настоящему времени это понятие наполнилось существенно иным содержанием.

Могут быть выделены три основных способа изменения развития:

- а) *разобшение (диссоциация)* процессов развития во времени и пространстве;
- б) *умножение частей (дупликация)* с последующей их *дивергенцией*;
- в) *замещение функции* той или иной структуры.

3.4.1. Разобшение (диссоциация) процессов развития

Изменениями индивидуального развития путём разобращения событий эмбриогенеза являются *гетерохронии*, *гетеротопии* и *изменения скорости роста* частей тела.

3.4.1.1. Гетерохронии

Гетерохронии – сдвиги в относительных сроках и скоростях различных процессов, слагающих развитие. Они обусловлены изменениями времени экспрессии регуляторных генов одного модуля относительно времени экспрессии генов другого модуля зародыша.

Наиболее фундаментальными считаются такие гетерохронии, которые сдвигают относительные темпы развития соматических и репродуктивных органов. В результате половое созревание эволюционного потомка относительно развития его соматических признаков наступает либо *раньше*, либо *позже*, чем у эволюционного предка. С. Гулд (1941–2002), обобщив данные ряда авторов, особенно Г. де Бира (1899–2002), предложил такую классификацию гетерохронии (табл.4):

Таблица 4. Классификация гетерохроний (по: Белоусов, 2005)

| Название гетерохронии | Изменение сроков | |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------------|
| | появления 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 четвёртым, а второй – с третьим. Объясняется это тем, что в первом и четвёр-

том случаях 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 этих случаях эволюционный потомок сначала более или менее точно повторяет ход развития предка (рекапитуляция), а затем добавляет к нему что-либо новое. Отсюда ещё одно название данного типа фил-эмбриогенеза – *анаболия* (надставка).

На заре сравнительной эмбриологии именно анаболии считались едва ли не основным средством эволюционного прогресса. Например, ещё в 60-х гг. XIX в. Ф. Мюллер интерпретировал развитие высших раков как анаболию относительно развития низших: к ларвальному телу низших ракообразных добавляются последовательно торакальный и абдоминальный отделы. При этом стадии, гомологичные личинкам низших раков, сдвигаются на эмбриональные этапы развития высших раков (типичная рекапитуляция). Гиперморфоз может приводить также к увеличению размеров тела, ветвистости рогов у оленей и т. п.

Все эти процессы имеют эволюционное значение, но являются далеко не единственным средством изменения *типа развития*. Более того, процессы акселерации и гиперморфоза (анаболии), как правило, «используются» для детализации некоторого неизменного типа развития, но не для построения новых типов.

Последнее достигается, по-видимому, за счёт *педоморфоза* (прогенеза) и *неотении*. Наиболее широкие возможности для крупномасштабных эволюционных перестроек (возникновения новых классов или даже типов животных) имеет, по всей видимости, *педоморфоз*.

Суть его в следующем: *взрослые* педоморфные потомки обычно сходны с *эмбрионами* или *личинками* предков, а последующие стадии развития у потомков отсутствуют: их развитие как бы обрублено. Например, Гарстанг и де Бир предположили, что низшие хордовые животные возникли от форм, сходных с личинками иглокожих, именно путём педоморфоза (рис. 156). Действительно, в строении взрослых полухордовых животных сохраняются основные черты строения личинок иглокожих (билатеральная симметрия, три пары целомов).

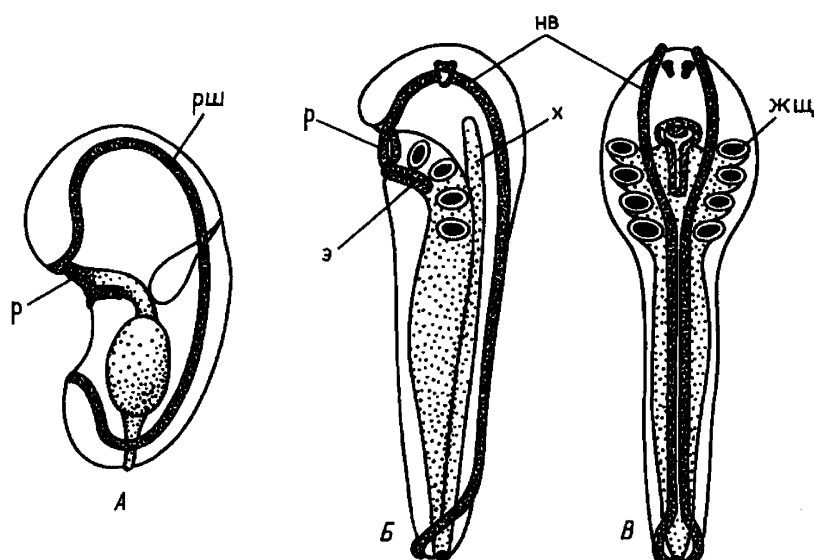


Рис. 156. Сопоставление личинки иглокожих (А) с низшим хордовым животным (Б – вид сбоку, В – вид с дорсальной стороны) (по: де Бир, 1930): жщ – жаберные щели; нв – нервные валики; р – рот; рш – ресничный шнур, из которого, по предположению автора, возникли нервные клетки; х – хорда; э – эндостиль

Такое глубокое изменение структуры путём «обрубания» поздних стадий развития могло происходить относительно быстро, скачком, и не оставлять окаменелых ископаемых переходных стадий. Эти обстоятельства могут объяснить перерывы в палеонтологической летописи между отдельными типами.

Предполагается, в том числе, что пedomорфоз лежит и в основе происхождения насекомых от многоножек. В качестве иллюстрации указывают на личинку многоножки *Iulus*, у которой в момент вылупления имеются только три пары ног и ограниченное число сегментов (рис. 157); если такая личинка достигла бы половой зрелости, то получился бы организм, очень похожий на взрослое насекомое.

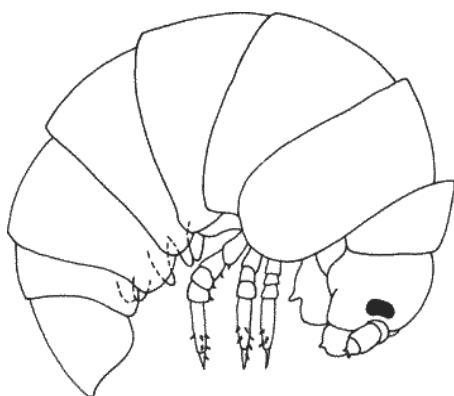


Рис. 157. Личинка многоножки *Iulus* вскоре после вылупления, похожая на взрослое насекомое (по: де Бир, 1930)

Однако представления различных авторов о типах гетерохроний и их эволюционном значении совпадают не полностью. Не исключено, что пedomорфные личинки многоножек послужили отправной точкой эволюции насекомых, причём вслед за пedomорфозом должен был произойти целый ряд дальнейших генетических изменений, контролирующих сегментацию и расчленение отдела

тела насекомых. Однако молекулярные данные свидетельствуют о большей близости насекомых к ракообразным, чем многоножкам.

Возможно, что пedomорфоз лежит в основе возникновения примитивных сколецид (ресничных червей) от предков, сходных с кишечнотелостными. Для этого 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 ярких примеров. Например, вся жизнь мексиканского аксолотля (*Ambystoma*) проходит в воде на стадии, гомологичной личиночной стадии других амфибий (рис. 158). Более того, считается, что протеи и есть личинка, навсегда лишённая взрослой формы. Предполагается, что неотения лежит и в основе происхождения нелетающих птиц (например, куриных) от летающих.



Рис. 158. Пedomорфоз и рекапитуляция (по: Рэфф, Кофмен, 1986): А – мексиканский аксолотль сохраняет жабры, уплощённый хвост и кожу, характерные для личинки, хотя он достигает размеров взрослой особи и половой зрелости. Если этой личинке вводить тироксин, то она претерпевает метаморфоз, превращаясь в типичную наземную взрослую форму (Б).

В – классическая рекапитуляция у моллюска *Hinnites*: на ювенильных стадиях он похож на других морских гребешков, но при дальнейшем созревании он прикрепляется ко дну и в результате продолжающегося роста раковины образует форму с менее упорядоченной структурой, сходную с устрицей

Так, например, были высказаны гипотезы происхождения гребневиков от неотенических личинок коралловых полипов или от мюллеровских личинок,

турбеллярий – от планулообразной личинки книдарий, что коловратки являются неотеническими трохофорами и т. д.

Особый интерес вызывают соображения Л. Болька (1866–1930) 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 проявляются у человека и в плоской фактуре лица. Задержка развития соматических признаков проявляется 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. Возможно, именно это является фундаментальной предпосылкой способности человека в раннем постнатальном онтогенезе воспринимать огромное количество внешней информации, в том числе обучаться языку.

Есть попытки приложить рассматриваемые понятия и к развитию растений. Как считает А. Тахтаджян, своеобразие проявления неотении у растений состоит в том, что всякая фиксация «эмбриональной или вообще ранней фазы развития означает для высшего растения выпадение из онтогенеза всех возникающих после неё ярусов». Из этого следует, что таким путём должен был произойти эволюционный переход от деревьев к травам, следовательно, травы представляют собой фиксированную ювенильную фазу дерева. Относительная редкость рекапитуляций у растений, сравнительно с животными, во многом объясняется «мозаичным» характером онтогенеза растений, вследствие чего стадии индивидуального развития у них не столь консервативны, как у животных. Тем не менее явления повторяемости у растений распространены широко и в самых различных частях организма.

Гетерохронии, основанные на относительных сдвигах темпов развития соматического и репродуктивного «блоков», биологически целесообразны ещё 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. Существенное эволюционное значение имеют и более «частные» гетерохронии, основанные на сдвигах темпов развития *внутри блока соматических процессов*; возможно, главная из таких гетерохроний – относительный сдвиг процессов морфогенеза и фазы компетенции формирующихся закладок к цитодифференцировке.

Например, карманы гастроваскулярной системы гребневики и целомические карманы низших вторичноротых животных (иглокожие, кишечнодышащие, см. рис. 159) внешне и по способу своего образования сходны между собой. Однако у гребневики 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 гомологичные выросты формируются рано и способны дифференцироваться в направлении целомической мезодермы и её производных; в результате они дают начало новым органам.

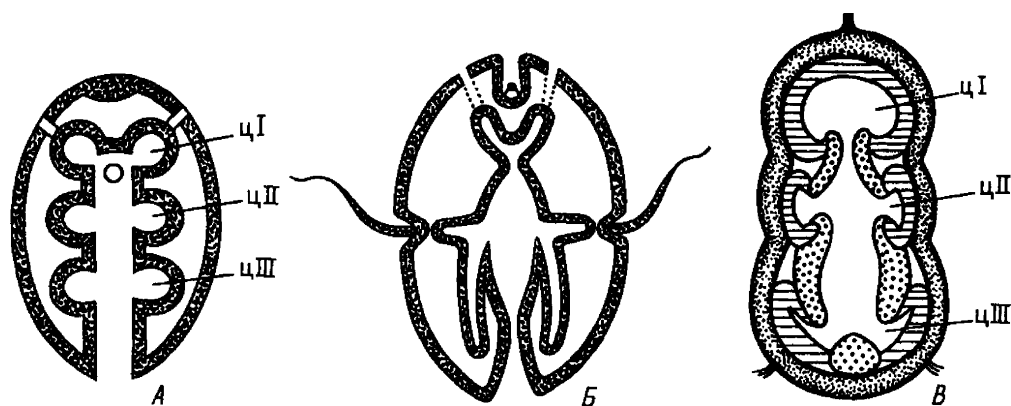


Рис. 159. Архетип вторичноротых и его модификации (по: В.Н. Беклемишев, 1964): А – схема строения личинки вторичноротых (диплеврулы) на стадии закладки целомических карманов; Б – схема гастроваскулярной системы взрослого гребневика; В – образование целомов у кишечнодышащего; цI, цII, цIII – первый, второй и третий целомеры

Эволюционный прогресс, достигаемый путём подобных гетерохроний, часто 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 мезодермой. Такие гетерохронии могут сопровождаться также *рекапитуляцией* и *гиперморфозом*.

У всех билатеральных животных найдено множество гетерохронных сдвигов процессов развития. Сравнение экспрессии гена гомеобокса *Vent*, маркера вентральной мезодермы, у ланцетника и позвоночных показало, что экспрессия *Vent* у позвоночных ускорена по сравнению с *Amphioxus*, как и дифференцировка вентральной мезодермы. Предполагается, что преждевременное появление мезодермы – важная эволюционная инновация позвоночных.

Гетерохронные сдвиги генной экспрессии могут вызвать существенные морфологические изменения – утрату или удлинение конечностей, изменение числа пальцев и их фаланг – полидактилию и полифалангию и т. д.

В 2.2.3 говорилось, что эволюционные перестройки могут достигаться 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 происходит относительное изменение скоростей процессов развития, они также подходят под понятие гетерохронии, но ещё более частного порядка.

Возникновение многообразных вариантов общего плана строения тела в процессе эволюции часто обусловлено также *аллометрией*. Эти изменения скорости роста определённой области тела в процессе эволюции могут быть связаны с изменением чувствительности клеток данной области к факторам роста или же интенсификацией синтеза этих факторов в определённый момент времени. Например, полагают, что образование однопалой конечности лошади в процессе эволюции было обусловлено формированием механизма аллометрического роста среднего пальца конечности.

3.4.1.2. Гетеротопии

Гетеротопии представляют собой изменения *места* закладки органов в эмбриогенезе, ведущие к формированию иного, чем у предковой формы, плана строения тела.

Гетеротопии как изменения пространственной локализации закладки той или иной структуры или органа в ходе индивидуального развития могут привести к существенным эволюционным изменениям плана строения тела, отличающегося от предковой формы.

Классическим примером гетеротопии может служить смещение у некоторых рыб (*Gobius capito*, *Lepadogaster* и др.) закладки брюшных плавников в переднем направлении, где они, срастаясь, образуют присоску, расположенную впереди грудных плавников (рис. 160).

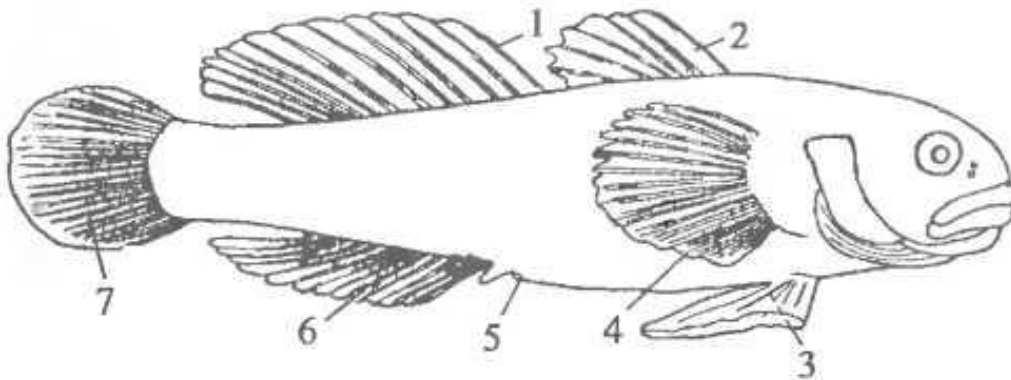


Рис. 160. Брюшная присоска *Gobius capito*, образующаяся в результате гетеротопической закладки брюшных плавников (по: Северцов, 1949): 1 – задний спинной плавник; 2 – передний спинной плавник; 3 – присоска, образовавшаяся в результате срастания брюшных плавников; 4 – грудной плавник; 5 – анальное отверстие; 6 – анальный плавник; 7 – хвостовой плавник

На клеточном уровне проявления как гетерохроний, так и гетеротопий могут расцениваться как изменения организации яйцеклетки, связанные с преобразованиями репродуктивной стратегии. Как излагалось выше, в ходе дробления детерминанты и молекулярные маркеры клеток половой линии асимметрично наследуются одним или несколькими бластомерами, определяя их судьбу, а иногда и судьбу всего организма. Например, у осы-наездника *Copidosoma floridanum* наблюдается полиэмбриония и ларвальный полифенизм: помимо нормальных личинок, развиваются «солдаты» – незрелые личинки с развитыми мандибулами, выполняющие функцию защиты от конкурентов и затем погибающие. У этого вида ген *vasa* экспрессируется в одном из первых четырёх бластомеров вторичных зародышей, способных к развитию в половозрелых взрослых ос; этот *Vasa*-положительный бластомер дает начало первичным половым клеткам, тогда как у эмбрионов, дающих «солдат», экспрессия гена *vasa* отсутствует во всех четырёх бластомерах.

Уже приводились примеры *Нох*-генов (см. 2.3.6). Они контролируют и гетерохронии, и гетеротопии. Мутации этих генов могут приводить к эктопическому возникновению некоторых структур. Например, при мутации гена *Antennapedia* антенна дрозофилы может быть заменена конечностью; мутации генов комплекса *Vithorax* могут продуцировать мутантов со второй парой крыльев вместо жужжалец (балансеров) – как у четырехкрылых насекомых (рис. 161). Мутация гена *Contrabithorax* превращает второй грудной сегмент в третий, в результате чего появляется муха с двумя парами жужжалец. У вымерших насекомых девонского периода (*Paleodictyoptera*) крылоподобные придатки развивались и на грудных, и на брюшных сегментах (рис. 161). У дрозофил, гомозиготных по мутации *Ultrabithorax*, третий грудной и первый брюшной сегменты становятся вторым грудным отделом тела.

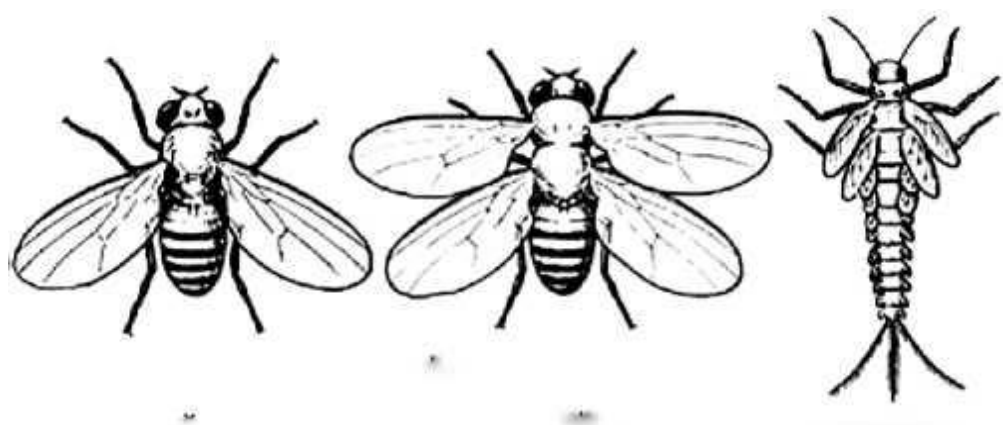


Рис. 161. Фенотип дрозофилы дикого типа, мутанта *Нох*-гена комплекса *Vithorax* и насекомого девонского периода (по: Kirschner, Gerhart, 2005; с изменениями)

Исследование эволюционного перехода от плавников рыб к конечностям тетрапод даёт возможность понять преобразования экспрессии *Нох*-генов в этом процессе. У млекопитающих *Нох*-гены определяют паттерн позвоночника и развитие рёберных отростков на позвонках.

Ещё один пример приведён на рис. 162.

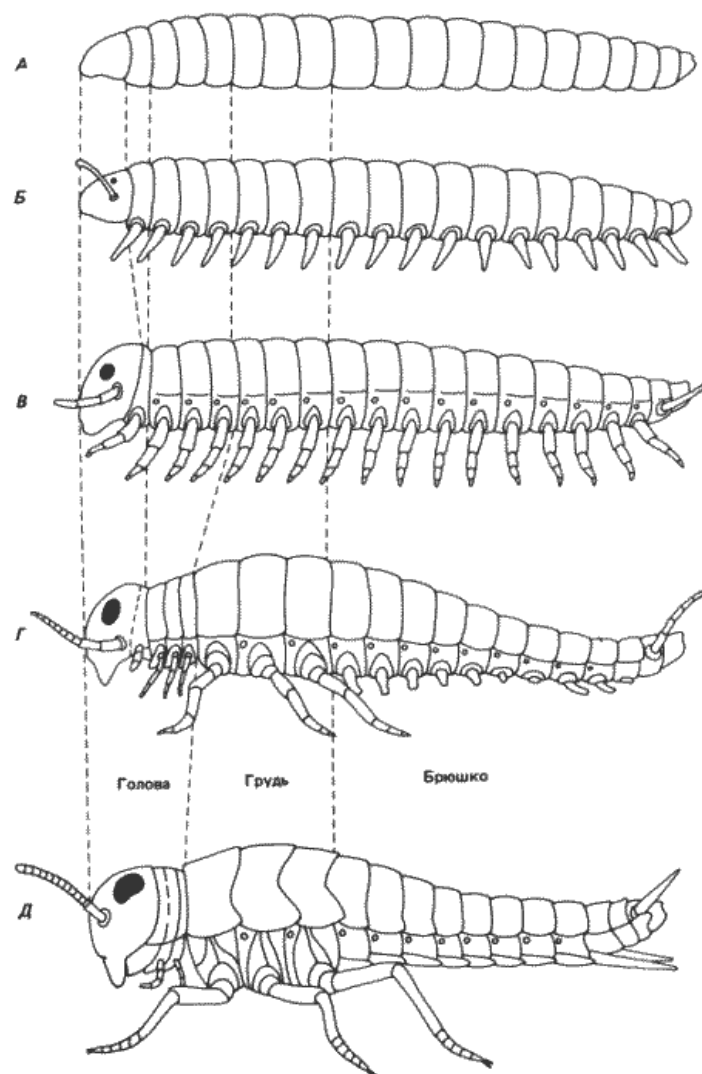


Рис. 162. Схема предполагаемой эволюции характера сегментации насекомых в процессе филогенеза (по: Snodgrass, 1935): А – кольцецы, Б – онихофоры, В – многоножки, Г – бескрылые насекомые, Д – крылатые насекомые. Предполагается, что постепенное выпадение гомеозисных локусов приводит к прогрессирующему упрощению сегментации у дрозофилы, которое до некоторой степени имитирует филогению насекомых

Напомним, что гетерохронии и гетеротопии представляют собой *разоб-
щение (диссоциацию)* процессов развития.

Приведём ещё один пример – разобшение цитодифференцировки и морфогенеза в процессе эволюции у некоторых оболочников. Развитие большинства асцидий протекает так, как это показано на (рис. 163), т. е. с образованием личинки, обладающей типичными для хордовых дорсальным нервным стволом, хордой и сегментированной мускулатурой; мышечные клетки хвоста у них богаты ацетилхолинэстеразой. Некоторые виды оболочников, принадлежащие сем. *Mogulidae*, живут на плоском песчаном или илистом дне, где личинкам практически не нужно выбирать себе место, а поэтому им не требуется сложная морфология, которой обладают подвижные головастикиобразные личинки. Соответственно у них отсутствуют типичные для личинок оболочников структуры – сенсорные органы, хорда, хвостовые мышцы. Тем не менее у зародышей *M. arenata* клетки, гомологичные тем клеточным линиям, которые у других обо-

лочников, имеющих головастикообразную личинку, дают начало хвостовым мышцам, всё ещё продуцируют ацетилхолинэстеразу. У личинок другого вида нет ни хвоста, ни вырабатываемой хвостовыми мышцами ацетилхолинэстеразы; однако у этого вида ацетилхолинэстераза продуцируется в мышечной и нервной тканях взрослой особи, позволяя предположить какое-то регуляторное изменение генной экспрессии: ген, определяющий синтез ацетилхолинэстеразы, сохраняется, но экспрессируется на иной стадии жизненного цикла.

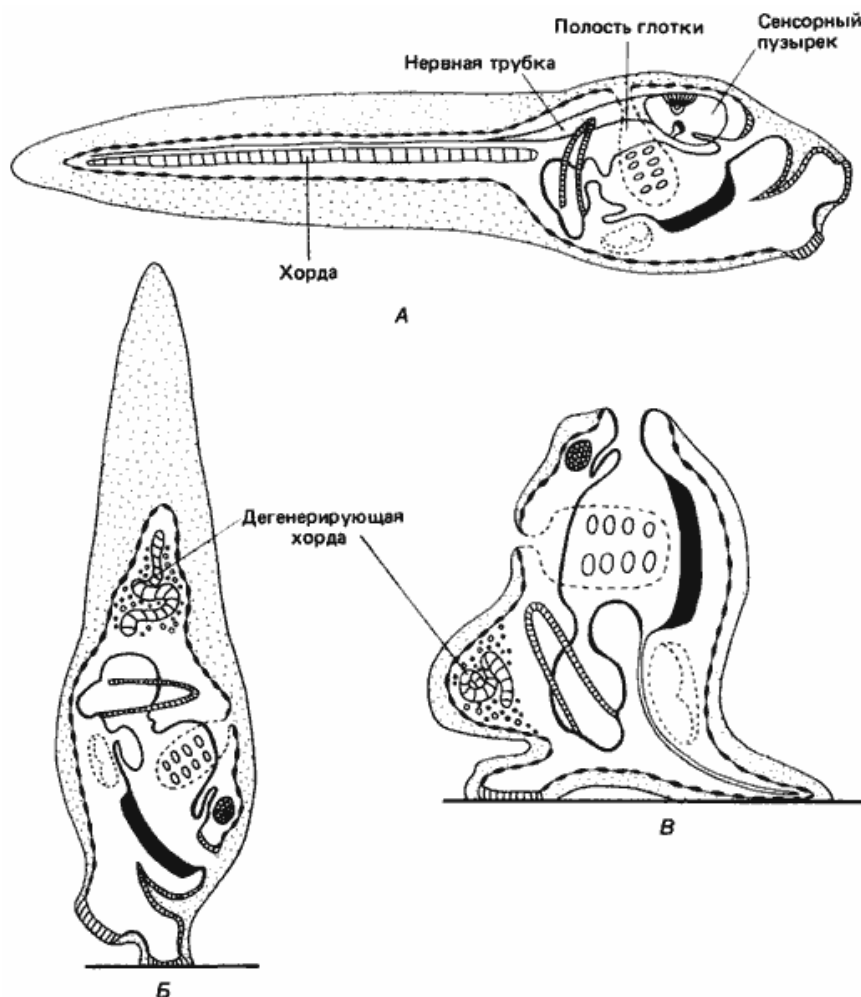


Рис. 163. Метаморфоз личинки асцидии (по: Korschelt, Heider, 1900): А – свободно плавающая личинка; Б – личинка, прикрепившаяся к субстрату; В – завершение метаморфоза, сопровождающееся утратой подвижности и сенсорных структур

3.4.2. Умножение частей (дупликация) с последующей их дивергенцией

Впервые на *полимеризацию*, как на ведущий принцип эволюции, обратил внимание В. А. Догель. *Дупликация* частей создаёт избыточность элементов, что делает возможной их дивергенцию без утраты функций, которую они выполняли у предковой формы. Вместе с тем наличие множественных гомологичных структур создаёт предпосылки *олигомеризации*, лежащей в основе прогрессивной эволюции многих Metazoa.

Дупликация и последующая дивергенция множественных элементов происходит не только на морфологическом, но и на молекулярном уровне.

3.4.3. Замещение функции, или кооптация

Наконец, в ходе эмбриогенеза может происходить *замещение функции*, или *кооптация*. При этом зачатки органов изменяют направление своей дифференциации, в результате чего развивающиеся из них органы приобретают возможность выполнять новую функцию. Предшествующие структуры как бы кооптируются для выполнения новой функции. Например, некоторые элементы сомитов примитивных хордовых в ходе эволюции приобрели способность формировать в эмбриогенезе хрящевые, а затем и костные позвонки, что привело к появлению позвоночника.

При кооптации (буквально, «вовлечении») регуляторные гены привлекаются к исполнению новых функций при формировании паттерна. Именно благодаря процессам кооптации системы управления обнаруживают исключительную консервативность. Именно поэтому гомологичные системы генов могут контролировать развитие морфологически негомологичных образований, как это происходит, например, при развитии конечностей насекомых и позвоночных, фасеточных глаз дрозофилы и глаз млекопитающих.

Яркий пример эволюционной кооптации Нох-генов – формирование конечностей у позвоночных: именно благодаря кооптации возникает новый паттерн экспрессии кластерных Нох-генов, не связанный с передне-задней осью тела. У предков хордовых не было парных придатков, подобных конечностям четвероногих позвоночных. Их нет и у современных низших хордовых. Первые придатки, которые возникли у позвоночных, были непарными – передний и задний плавники. Парные придатки у позвоночных появились в Силуре примерно 410–440 млн лет назад. У бесчелюстных позвоночных были только грудные парные плавники, а у челюстных рыб – и грудные и брюшные. По-видимому, именно на этом этапе эволюции произошла кооптация «задних» (с 9-го по 13-й) кластерных Нох-генов для формирования конечностей.

Завершая этот весьма краткий обзор, можно сделать такой вывод: результаты изменения онтогенеза, происходящего в процессе исторического развития животных, можно свести к двум основным типам.

1) При сопоставлении развития животных, занимающих разные уровни филогенетического древа, обнаруживаются изменения, *коренным образом преобразующие основной план строения* животного.

2) Наряду с этим в процессе эволюции часто происходит *модификация* существующих структур. Такая реорганизация органа обеспечивает выполнение новых функций, не свойственных предковой форме.

3.4.4. Ограничения развития

Основные планы строения тела в животном царстве представлены сравнительно небольшим количеством вариантов, хотя можно рассмотреть и гипотетические планы строения, «сконструировать» животных, которые не существуют. Почему же планы строения животных не выходят за пределы конкретных типов? По всей видимости, это свидетельствует о том, что в формировании организма существуют некие строгие ограничения, определяющие канализацию эволюционного процесса.

Видимо, можно выделить три основные категории таких ограничений:

- а) *физические*,
- б) *морфогенетические* и
- в) *филетические*.

Физические ограничения. Законы диффузии, гидравлики, механической опоры и другие обеспечивают осуществление лишь определённых механизмов развития. Например, животное с конечностями в виде колёс нежизнеспособно, так как метаболическая диффузия не может обеспечивать орган, вращающийся вокруг отделённой от него оси, что делает невозможной функциональную целостность, – поэтому любая возможность эволюции в этом направлении закрыта. Точно так же структурные параметры и динамика жидкостей запрещают существование комаров длиной 1,5 м и т. д.

Физическими ограничителями являются эластичность и сила натяжения ткани. Например, тип тубулина, который может быть использован в аксонеме спермия дрозиды, ограничивается необходимостью наличия некоторых физических характеристик в его исключительно длинном жгутике. Каждый из шести типов поведения клеток в ходе морфогенеза (клеточные деления, рост, изменение формы, миграция, гибель и секреция матрикса) ограничивается параметрами, в которых могут формироваться структуры животного. Взаимодействия между различными наборами тканей, координация поведения клеточных пластов, тяжёлый и трубообразный возможны лишь небольшим числом способов.

Морфогенетические ограничения. Пример, иллюстрирующий ограничения такого рода, – анализ развития конечностей позвоночных. Отмечено, что, несмотря на многочисленные модификации, которые они претерпевали более 300 млн лет, некоторые варианты – например, укорочение среднего пальца по сравнению с соседними – обнаружены не были. Более того, анализ природных популяций свидетельствует о том, что число путей, ведущих к изменениям конечности, относительно невелико. Если более длинная конечность служит признаком, благоприятным для данных условий, то это достигается за счёт удлинения бедра. Однако никогда не наблюдаются конечности, состоящие из двух небольших бёдер, хотя можно было бы представить себе селективные преимущества и такой организации.

Филетические ограничения. Это исторические ограничения, в основе которых лежит *генетика развития* данного организма. Как было рассмотрено в 2.1.12, любая *дефинитивная* структура организма развивается в результате ин-

дукционных взаимодействий, однако она может быть структурой провизорной, т. е. у взрослого организма отсутствующей.

Например, хорда у взрослых Tetrapoda отсутствует, однако специфицирует развитие нервной трубки. Или пронефрос у куриного зародыша считается рудиментом (поскольку он не способен концентрировать мочу), но из него в ходе онтогенеза развивается зачаток мочеточника, индуцирующий формирование функциональной почки.

Примером филетического ограничения может служить отсутствие вариаций среди конечностей сумчатых животных. В то время как конечности высших млекопитающих характеризуются необычайным разнообразием, у сумчатых они различаются очень мало. Было показано, что поскольку плод сумчатых вынужден ползти к материнскому карману, мускулатура конечностей и хрящ должны очень рано оформиться в структуры, способные обеспечить главное: хватание и ползание, что почти исключает возникновение дефинитивных конечностей, обеспечивающих другие типы движения.

Гены, приобретая в ходе эволюции новые функции, могут включаться в состав более чем одного модуля, что также затрудняет возникновение изменения. Плейотропия ограничивает возможности альтернативных механизмов, затрудняя изменения.

Весьма долго полагали, что самые ранние стадии развития в наименьшей степени склонны к изменениям, так как эти изменения могут привести либо к гибели зародыша, либо к созданию коренным образом отличающегося фенотипа. Однако обнаружено, что некоторые вариации раннего дробления могут не влиять на конечный результат развития. Эволюционные модификации цитоплазматических детерминант у зародышей моллюсков могут дать начало новым типам личинок, которые, тем не менее, способны пройти метаморфоз и дать взрослого моллюска. А изменения цитоплазматических детерминант у морских ежей могут дать особи, которые будут развиваться прямо, минуя стадию личинки.

3.5. ЕДИНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОНТОГЕНЕЗА И ЭВОЛЮЦИИ

Глубокие связи между онтогенезом и эволюцией отмечались ещё со времён Ч. 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: её 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 2.1, 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 значениями эпигенетических параметров, которые относительно медленно и плавно изменяются по ходу онтогенеза.

В конце концов, пресловутый биогенетический закон и является фиксацией сходства онто- и филогенеза.

Современная наука всё более проникается мыслью, что и эволюционному процессу присуща такая же структура, хотя и развёрнутая, иного – 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».

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, не совместимую 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, что судьба отдельных клеток в ходе развития детерминирована значительно меньше по сравнению с судьбой целого, а иногда и вовсе случайна. Однако, сколь ни велик в эволюции элемент случайности и непредсказуемости, само наличие эволюционных инвариант показывает, что в целом результаты эволюционного процесса 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. Причём указать, каковы эти варианты, может только теория онтогенеза. Именно в этом смысле онтогенез и эволюция представляют собой единую проблему.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Роберте К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: в 3 т. / пер. с англ. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мир, 1994. – 504 с.: ил.

Белоусов Л.В. Биологический морфогенез. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1987. – 239 с.

Белоусов Л.В. Основы общей эмбриологии: учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та: Наука, 2005. – 368 с.: ил.

Гилберт С. Биология развития / пер. с англ. – 7-е изд. – СПб.: Информ-планета, 2010. – 850 с.: ил.

Дондуа А. К. Биология развития: учебник: в 2 т. Т. 1: Начала сравнительной эмбриологии. – СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2005. – 295 с.

Зотин А. И., Зотина Р. С. Феноменологическая теория развития, роста и старения организмов. – М.: Наука, 1993. – 364 с.

Иванова-Казас О. М. Эволюционная эмбриология животных. – СПб.: Наука, 1995. – 565 с.

В.В. Исаева, Ю.А. Каретин, А.В. Чернышев, Д.Ю. Шкуратов. Фракталы и хаос биологическом морфогенезе. Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии: симметрия и асимметрия / отв. ред. С.В. Рожнов. М.: ПИН РАН, 2013. – 330 с. (122 ил.). (Серия «Гео-биологические процессы в прошлом»).

Объекты биологии развития. – М.: Наука, 1975. – 580 с.

Озернюк Н. Д., Исаева В. В. Эволюция онтогенеза. – М.: Тов-во научных изданий КМК. 2016.– 407 с.

Практикум по эмбриологии: учеб. пособие для студ. ун-тов / В. А. Голиченков, Е. А. Иванова, Н. Н. Лучинская и др.; под. ред. В.А. Голиченкова. – М.: Изд. центр «Академия», 2004. – 208 с.

Токин Б. П. Общая эмбриология: учебник для биол. спец. ун-тов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1987. – 480 с.: ил.

Том Р. Структурная устойчивость и морфогенез. – М.: Логос, 2002. – 280 с.

Шмальгаузен И. И. Организм как целое в индивидуальном историческом развитии. Избранные труды.– М.: Наука, 1982. – 383 с.

Эмбриология: учебник для студ. ун-тов / В. А. Голиченков, Е. А. Иванов, Е.Н.Никерясова. – М.: Изд. центр «Академия», 2004. – 224 с.: ил.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|------------|
| ПРЕДИСЛОВИЕ..... | 3 |
| 1. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ОНТОГЕНЕЗА METAZOA..... | 4 |
| 1.1. НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ METAZOA..... | 4 |
| 1.1.1. Дробление..... | 4 |
| 1.1.1.1. Типы дробления..... | 5 |
| 1.1.1.2. Закономерности и механизмы дробления..... | 10 |
| 1.1.1.2.1. Особенности клеточного цикла в период дробления.. | 12 |
| 1.1.1.2.2. Дробление и ооплазматическая сегрегация..... | 14 |
| 1.1.1.2.3. Детерминативный и регулятивный типы развития | 14 |
| 1.1.2. Бластула..... | 15 |
| 1.1.2.1. Гастрюляция. Зародышевые листки..... | 17 |
| 1.1.2.1.1. Закладка мезодермы..... | 21 |
| 1.1.2.1.2. Гастрюляция и дифференциация клеток..... | 22 |
| 1.2. РАЗВИТИЕ ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ГРУПП..... | 24 |
| 1.2.1. Развитие насекомых..... | 24 |
| 1.2.2. Развитие позвоночных..... | 34 |
| 1.2.3. Развитие круглоротых..... | 35 |
| 1.2.4. Развитие рыб..... | 37 |
| 1.2.5. Развитие амфибий..... | 45 |
| 1.2.5.1. Дробление..... | 47 |
| 1.2.5.2. Гастрюляция..... | 49 |
| 1.2.5.3. Нейруляция и формирование осевых органов..... | 52 |
| 1.2.5.4. Метаморфоз..... | 57 |
| 1.2.6. Развитие Amniota..... | 58 |
| 1.2.6.1. Развитие птиц..... | 60 |
| 1.2.6.1.1. Строение яйца..... | 61 |
| 1.2.6.1.2. Дробление..... | 62 |
| 1.2.6.1.3. Гастрюляция..... | 66 |
| 1.2.6.1.4. Нейруляция..... | 69 |
| 1.2.6.1.5. Зародышевые оболочки..... | 71 |
| 1.2.6.2. Развитие рептилий..... | 76 |
| 1.2.6.3. Развитие млекопитающих..... | 78 |
| 1.2.6.3.1. Развитие низших млекопитающих..... | 78 |
| 1.2.6.3.2. Развитие плацентарных млекопитающих..... | 79 |
| 1.2.6.3.2.1. Имплантация..... | 86 |
| 1.3. ОРГАНОГЕНЕЗ..... | 90 |
| 1.3.1. Общие закономерности..... | 90 |
| 1.3.2. Морфогенетические процессы в ходе органогенеза..... | 92 |
| 1.3.2.1. Развитие производных энтодермы и связанных с ними закладок..... | 94 |
| 1.3.2.1.1. Роль эпителиально-мезенхимных взаимодействий в дифференцировке энтодермальных зачатков..... | 100 |

| | |
|--|-----|
| 1.3.2.2. Развитие производных мезодермы..... | 100 |
| 1.3.2.2.1. <i>Осевая мезодерма</i> | 100 |
| 1.3.2.2.2. <i>Развитие органов выделения</i> | 103 |
| 1.3.2.2.3. <i>Половые железы и половые протоки</i> | 105 |
| 1.3.2.2.4. <i>Производные боковой пластинки</i> | 106 |
| 1.3.2.2.5. <i>Развитие сердца</i> | 107 |
| 1.3.2.2.6. <i>Развитие парных конечностей</i> | 108 |
| 1.3.2.3. Развитие производных эктодермы..... | 110 |
| 1.3.2.3.1. <i>Развитие кожи и ее придатков</i> | 110 |
| 1.3.2.3.2. <i>Развитие центральной нервной системы и органов чувств</i> | 111 |
| 1.3.2.3.2.1. <i>Развитие глаз</i> | 113 |
| 1.3.2.3.2.2. <i>Развитие органа слуха</i> | 116 |
| 1.3.2.3.2.3. <i>Развитие органа обоняния</i> | 117 |
| 1.3.2.3.2.4. <i>Нервный гребень и его производные</i> | 118 |
| 1.4. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА..... | 120 |
| 1.4.1. Механизмы детерминации пола с помощью половых хромосом | 121 |
| 1.4.2. Молекулярно-генетические аспекты детерминация пола у дрозофилы (X:A-механизм) | 122 |
| 1.4.3. Молекулярно-генетические аспекты детерминации пола у нематоды <i>Caenorhabditis elegans</i> (X,0-механизм) | 123 |
| 1.4.4. Молекулярно-генетические аспекты детерминации пола у млекопитающих (X, Y-механизм) | 124 |
| 1.4.5. Детерминация пола у птиц (ZW-механизм) | 127 |
| 1.4.6. Детерминация пола у тутового шелкопряда <i>Bombyx mori</i> (Z W-механизм) | 127 |
| 1.4.7. Детерминация пола без участия половых хромосом | 128 |
| 1.4.8. Гаплодиплоидная детерминация пола | 128 |
| 1.4.9. Прогамное определение пола | 130 |
| 1.4.10. Фенотипическое определение пола | 131 |
| 2. МЕХАНИЗМЫ ОНТОГЕНЕЗА МНОГОКЛЕТОЧНОГО ОРГАНИЗМА..... | 133 |
| 2.1. РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА КАК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЙ..... | 133 |
| 2.1.1. Постановка проблемы, методы | 134 |
| 2.1.2. Основные понятия | 134 |
| 2.1.3. Теория дифференциальной активности генов | 136 |
| 2.1.4. Механизмы регуляции активности генов | 137 |
| 2.1.5. Управление дифференциальной активностью генов в онтогенезе | 138 |
| 2.1.6. Автономная детерминация | 139 |
| 2.1.6.1. Материнские факторы детерминации клеточных линий | 139 |
| 2.1.7. Зависимая детерминация | 140 |
| 2.1.8. Изучение механизмов дифференциации | 140 |

| | |
|--|------------|
| 2.1.9. Изменение потенций эмбриональных клеток и тканей в ходе развития..... | 141 |
| 2.1.10. Эмбриональные регуляции. Закон Дриша..... | 144 |
| 2.1.11. Регуляции путём сортировки клеток (недришевские регуляции)..... | 150 |
| 2.1.12. Эмбриональная индукция..... | 153 |
| 2.1.12.1. Ньюкуповская индукция..... | 153 |
| 2.1.12.2. Первичная эмбриональная индукция..... | 154 |
| 2.1.12.3. Механизм эмбриональной индукции. Морфогены..... | 160 |
| 2.1.12.4. Молекулярные механизмы, определяющие свойства организатора..... | 162 |
| 2.1.12.5. Компетенция эмбриональной ткани..... | 166 |
| 2.1.12.6. Инструктивные и пермиссивные взаимодействия..... | 168 |
| 2.2. РОСТ..... | 171 |
| 2.2.1. Уравнения роста..... | 173 |
| 2.2.1.1. Весовые и линейные характеристики..... | 174 |
| 2.2.1.2. Уравнения мультипликативного роста..... | 174 |
| 2.2.1.3. Уравнение аккреционного роста..... | 176 |
| 2.2.2. Линейный рост, не связанный с клеточным размножением..... | 176 |
| 2.2.3. Аллометрический рост..... | 178 |
| 2.2.3.1. Градиенты роста..... | 181 |
| 2.2.4. Конформный рост..... | 183 |
| 2.2.5. Компенсационный рост..... | 183 |
| 2.3. САМООРГАНИЗАЦИЯ ОРГАНИЗМА И МОРФОГЕНЕЗ..... | 184 |
| 2.3.1. Параметры морфогенеза..... | 185 |
| 2.3.2. Клеточная дифференциация и становление пространственной структуры организма..... | 187 |
| 2.3.3 Детерминация осей конечностей..... | 188 |
| 2.3.4. Концепция эмбриональных полей..... | 189 |
| 2.3.5. Теория позиционной информации..... | 190 |
| 2.3.5.1. Спецификация передне-задней полярности..... | 192 |
| 2.3.5.2. Позиционная информация и моделирование морфогенетических процессов..... | 198 |
| 2.3.6. Гомеозис и гомеозисные мутации..... | 201 |
| 2.3.7. Теория физиологических градиентов..... | 202 |
| 2.3.8. Модели диссипативных структур..... | 206 |
| 2.3.8.1. Теория бифуркаций и катастроф и онтогенез..... | 207 |
| 3. СООТНОШЕНИЕ ОНТО- И ФИЛОГЕНЕЗА. ЭВОЛЮЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ..... | 215 |
| 3.1. ДВА ПОДХОДА К ЭВОЛЮЦИИ ОНТОГЕНЕЗА..... | 216 |
| 3.2. ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ВАРИАНТЫ, АРХЕТИПЫ, УЗЛЫ СХОДСТВА..... | 220 |
| 3.3. ПРИНЦИП МОДУЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ..... | 223 |
| 3.4. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭВОЛЮЦИОННЫХ | 224 |

| | |
|--|------------|
| ИЗМЕНЕНИЙ. ТИПЫ ФИЛЭМБРИОГЕНЕЗОВ..... | |
| 3.4.1. Разобщение (диссоциация) процессов развития..... | 224 |
| 3.4.1.1. Гетерохронии..... | 224 |
| 3.4.1.2. Гетеротопии..... | 230 |
| 3.4.2. Умножение частей (дупликация) с последующей их дивергенцией..... | 233 |
| 3.4.3. Замещение функции, или кооптация..... | 234 |
| 3.4.4. Ограничения развития..... | 235 |
| 3.5. ЕДИНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОНТОГЕНЕЗА И ЭВОЛЮЦИИ..... | 236 |
| РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА..... | 238 |

Учебное издание

Жук Валерий Владимирович

Биология размножения и развития
Часть 2

Учебное пособие

Редактор *Л. А. Богданова*
Корректор *Л. Н. Семицветова*
Компьютерная вёрстка: *А. А. Елькин*

Объем данных 8,22 Мб
Подписано к использованию 27.12.2019

Размещено в открытом доступе
на сайте www.psu.ru
в разделе НАУКА / Электронные публикации
и в электронной мультимедийной библиотеке ELiS

Издательский центр
Пермского государственного
национального исследовательского университета
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15