

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. М.АКМУЛЛЫ**

**БИОЛОГИЯ
РАЗМНОЖЕНИЯ И РАЗВИТИЯ**

КУРС ЛЕКЦИЙ

УФА 2006

УДК 576.4
ББК 28.073
Б 63

*Печатается по решению редакционно-издательского
совета Башкирского государственного педагогического
университета им. М.Акмиллы*

Биология размножения и развития: курс лекций [Текст] / сост. О.А. Абросимова; под ред. В.Ю. Горбуновой. – Уфа: Издательство БГПУ, 2006. – 140с.

Лекционный курс разработан в соответствии с Государственным образовательным стандартом и учебной программой курса «Биология размножения и развития» для студентов, обучающихся по специальности 012100 «Генетика».

Материал излагается в соответствии со стадиями развития организмов – от прогенеза до процесса органогенеза. Рассматриваются особенности развития анамний и амниот, а также эмбриогенез и проблема биологического возраста человека. Включен материал о генетической и гормональной регуляции процесса индивидуального развития организмов, о процессах регенерации. Рассмотрены вопросы становления биологии индивидуального развития и ее фундаментальные и прикладные задачи.

Может быть полезен для студентов университетов, обучающихся по биологическим специальностям.

Автор–составитель: О.А. Абросимова, канд. биол. н., доц.

Научный редактор: В.Ю. Горбунова, д-р биол. н., проф.

Рецензенты: В.Г. Шамратова, д-р биол. н., проф. (БГУ);
Р.Р. Кабиров, д-р биол. н., проф. (БГПУ).

ISBN 5-87978-288-3

© Издательство БГПУ, 2006

ПРЕДИСЛОВИЕ

Биология развития является наукой, охватывающей наибольший спектр биологических проблем. Она играет объединяющую роль в отношении разных биологических наук и создает основу для интеграции молекулярной биологии, физиологии, биологии клетки, анатомии, онкологии, иммунологии и даже эволюционных и экологических исследований. Изучение эмбрионального развития организмов стало необходимым для понимания любой другой области биологии.

Многоклеточные организмы формируются в результате сравнительно медленного процесса прогрессивных изменений, которые называются **развитием**. Обычно развитие многоклеточного организма начинается с одной клетки – оплодотворенного яйца, или **зиготы**, которая митотически делится и дает начало всем клеткам организмов. Наука, изучающая развитие животных, по традиции называется **эмбриологией**, т.к. развивающийся организм на стадиях от оплодотворенного яйца до рождения носит название **эмбриона** или **зародыша**.

Однако развитие не останавливается не только в момент рождения, но и даже по достижении взрослого состояния. У большинства организмов развитие не прекращается на протяжении всей их жизни. Например, у человека каждый день происходит замена более 1 грамма клеток кожи, поскольку старые клетки слущиваются, и ежеминутно в течение жизни в костном мозге образуются миллионы новых эритроцитов.

Поэтому о биологии развития принято говорить как о науке, включающей изучение не только эмбриогенеза, но и других процессов развития. Исследования в любой области биологии стали невозможными без знания основ биологии развития.

В предлагаемом учебном пособии материал расположен в определенной последовательности, в которой предшествующие лекции могут служить основой для понимания последующих. Это облегчает изучение материала каждой новой лекции.

ЛЕКЦИЯ 1

ИСТОКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ БИОЛОГИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ПЛАН

Введение.

1. Представления о развитии организмов в трудах мыслителей древности.
2. Развитие эмбриологии в XVI – XVII веках.
3. Вклад К.Ф.Вольфа и К.Бэра в дальнейшее развитие эмбриологии.
4. Формирование и развитие аналитической и экспериментальной эмбриологии.
5. Участие советских ученых в дальнейшем развитии эмбриологии.
6. Исследования ученых-генетиков в области эмбриологии.
7. Начало работ в области биохимической генетики.
8. Становление биологии индивидуального развития.

Введение

Биология индивидуального развития – область науки, изучающая закономерности онтогенетического развития организмов. Она сформировалась в последние десятилетия на основе достижений экспериментальной эмбриологии, молекулярной биологии, генетики, цитологии.

Задача биологии индивидуального развития – исследование макро- и микроморфологических, физиолого-биохимических, молекулярных и генетических процессов, протекающих в развивающейся особи, выяснение факторов и механизмов, управляющих процессами развития на всех этапах онтогенеза животных, растительных организмов, а также одноклеточных форм. Столь широкий охват обусловлен распространенностью элементарных и общих закономерностей процессов развития в живой природе. Началось разрабатывание проблем, которыми сегодня занимается биология индивидуального развития, восходит к 70–80-м годам прошлого столетия, когда на основе успехов сравнительной и эволюционной эмбриологии зародились методология и основные тенденции аналитической и экспериментальной эмбриологии, сформировались первые концепции о цитоэмбриологических механизмах наследственности. В начале века был создан фундамент всех тех областей эмбриологии, цитологии, генетики, биохимии, которые в последующем легли в основу биологии индивидуального развития. Бурный прогресс молекулярной биологии создал условия для дальнейшего их объединения, открыв доступ к пониманию наиболее тонких

молекулярных механизмов эмбрио-цито-генетических аспектов процесса развития. В настоящее время знания в этой области продолжают углубляться и расширяться. Это создает трудности в однозначном и четком определении целей, методов и объектов биологии индивидуального развития. Их преодоление связано с дальнейшей разработкой проблем, относящихся к этой области, с учетом особенностей индивидуального развития организмов, отличающихся уровнем организации.

Для рассматриваемой области биологии характерен синтетический подход к изучению процессов развития, так как ее **цель** – познание закономерностей этих процессов применительно к целостной живой системе, создание единой концепции онтогенеза и разработка способов управления им.

Управление онтогенезом – необходимое условие для решения многих актуальных задач медицины и сельского хозяйства, прежде всего животноводства. Биология индивидуального развития животных призвана внести весомый вклад в реализацию задач Продовольственной программы по резкой интенсификации работ, направленных на выведение новых, ценных для животноводства пород сельскохозяйственных животных и их ускоренное воспроизводство. В последние годы в этой области биологии созданы фундаментальные и технические предпосылки для решения таких сложных и актуальных народнохозяйственных задач. На основе достижений экспериментальной эмбриологии, а также клеточной и генной инженерии разрабатываются методы манипулирования с яйцеклетками, эмбрионами сельскохозяйственных животных и их наследственным аппаратом с целью направленного вмешательства в процессы их воспроизводства и наследственности. Успешная реализация этих перспективных возможностей требует подготовки специалистов, способных проводить исследования на стыке эмбриологии, генетики, цитологии, молекулярной биологии.

1. Представления о развитии организмов в трудах мыслителей древности

Биология индивидуального развития – это область, формирующаяся в последние десятилетия путем синтеза ряда биологических дисциплин – эмбриологии, генетики, цитологии, биохимии и физико-химических направлений биологии (молекулярная биология, биоорганическая химия, биофизика). Процесс синтеза этих достижений в рамках биологии развития еще продолжается, и пока существует много неясного в вопросах о роли и вкладе той или иной дисциплины, их взаимоотношениях. Возникает, в частности, вопрос, имеется ли у такой широкой по профилю, многоплановой области науки единая методология и единство в понимании целей и задач, необходимых для любой научной дисциплины. Дискуссии по поводу этих

вопросов будут продолжаться до тех пор, пока в рамках этой области продолжается объединение методов и знаний разнообразных дисциплин вокруг общей задачи – познания фундаментальных принципов и механизмов индивидуального развития живых существ всех уровней организации и разработка на этой основе методов управления воспроизводством и онтогенетическим развитием. Как сориентироваться в современной биологии индивидуального развития, в ее методологии, как определить будущее этой науки, выделить главные ее тенденции? Понять будущее науки помогает анализ прошлого, в данном случае – история становления биологии индивидуального развития, выявление ее истоков, роли и вклада в нее отдельных дисциплин.

Методология, основные цели и задачи биологии индивидуального развития на протяжении длительного времени формировались главным образом в области эмбриологии с ее многовековой историей борьбы, которую вели сторонники прогрессивной научной мысли. В современную эпоху эмбриология также остается основой биологии развития, потому что ей в наибольшей мере свойственны синтетический подход, понимание значения категорий целостности в индивидуальном развитии. Таким образом, эмбриология, вложив в биологию индивидуального развития основные методологические принципы и объединяя вокруг себя аналитические науки, направляет их достижения на решение главной задачи – раскрытие закономерностей индивидуального развития целостной живой системы. Остановимся на некоторых этапах истории эмбриологии.

Эмбриология – одна из наиболее древних наук. На протяжении длительной истории эта наука, олицетворяя глубокий интерес человека к тайнам зарождения живых существ, впитывала научно-технические и идейно-философские достижения, способствовала формированию научной идеологии.

Вопросы зарождения и развития новых особей были предметом многочисленных религиозных легенд и мифов. Не останавливаясь на этих моментах предыстории, а также на сведениях о примитивных эмбриологических представлениях в Египте и Древнем Востоке, обратимся к Древней Греции – стране, где впервые в истории человечества началась осознанная работа над теоретико-философскими основами наук.

Древнегреческому врачу и философу Гиппократу (460–377 г. до н. э.) приписывают сборник, в котором содержатся первые научные высказывания о развитии эмбрионов и факторах формообразования. В своих воззрениях Гиппократ основывался на предположении, что зародыш строится под действием «внутреннего огня»: части, более податливые огню, выгорают и на их месте образуются полости, другие – лишь ссыхаются и уплотняются и из них получаются стенки полостей. В результате возникают, например, органы пищеварительного тракта. По мнению Гиппократа, явления органического развития вполне можно объяснить свойствами неор-

ганической материи. Кроме того, в их основе заложены принципы, которые позже стали характерны для концепций преформизма. Отличительная черта преформационных концепций – признание существования изначальных различий между частями зародыша (у Гиппократов – различия в «податливости» к огню) и мнение, что «отделение частей» (дифференцировка) происходит лишь в некоторый начальный момент развития, а в дальнейшем разделившиеся части только растут.

Во многом своеобразными были взгляды одного из величайших мыслителей древности, основоположника естественных наук Аристотеля (384–322 до н. э.). Эмбриологические факты, которыми располагал Аристотель, и его воззрения на развитие жизни подробно изложены в сочинении **«О возникновении животных»**. Аристотель знал о развитии куриного зародыша уже почти все, что можно увидеть без специальной обработки и невооруженным глазом. Он имел немалые сведения по анатомии и физиологии организмов. Однако огромное влияние Аристотеля на последующую науку связано не столько с его фактическими наблюдениями, сколько с теоретико-философскими представлениями. Аристотель считал недостаточными для объяснения развития те, по современной терминологии, «механистические» причины, к которым сводил развитие Гиппократ. По Аристотелю, все природные явления определяются не только наличием нужного «неоформленного» материала («материальная причина») и начальным толчком («действующая причина»), но также «формальной (финальной) причиной» развития. Последняя есть «цель» данного процесса, та форма, к которой этот процесс стремится.

В противоположность Гиппократу Аристотель считал (и аргументировал конкретными примерами), что органы возникают не все сразу, а постепенно, один вслед за другим из бесструктурной вначале массы. Такое представление сделало Аристотеля основателем эпигенеза – противоположного преформизму учения о постепенном развитии, связанном с усложнением организации.

2. Развитие эмбриологии в XVI – XVII веках

Первые после античной эпохи систематические наблюдения за развитием зародыша цыпленка относятся, по-видимому, к концу XVI в. и принадлежат итальянскому натуралисту У.Альдрованди (1522–1605). Вслед за ним еще более подробные описания дали его ученик В.Койтер (1534–1576) и Д.Фабриций (1533–1619). Последний описал и изобразил зародышей многих позвоночных, но его работы имели скорее анатомический характер и не давали представлений о последовательном ходе развития.

Огромное значение для развития эмбриологии, как и всей биологии, сыграло появление в начале XVII в. первых микроскопов. С необо-

зримым миром микроскопических объектов, открывшимся исследователям, знакомилась бессистемно. Из числа первых исследователей, применивших микроскоп, были голландцы А.Левенгук (1632–1723) и Я.Сваммердам (1637–1680), итальянец М.Мальпиги (1628–1694). Одно из важнейших открытий в эмбриологии – обнаружение Левенгуком сперматозоидов в 1677 г. Этот же исследователь изучал партеногенез у тлей. Сваммердаму принадлежат первые работы по метаморфозу насекомых, а Мальпиги – по многим вопросам микроскопической анатомии, а также органогенезу зародыша курицы. Быстрое накопление фактического материала оживило и теоретические аспекты эмбриологии; возникло стремление осмыслить полученные факты. С этого времени и на протяжении более двухсот лет теоретическая работа в эмбриологии концентрировалась вокруг борьбы двух зародившихся еще в античные времена основных идейных течений – преформизма и эпигенеза.

Если представить себе изумление первооткрывателей микромира, увидевших множество тончайших структур там, где невооруженный глаз ничего не различал, а также, если учесть специфику развития наиболее доступных для них объектов – метаморфизирующих насекомых, нетрудно понять, почему в этот период, несмотря на огромный по тому времени технический прогресс, предпочтение отдавалось не эпигенезу, а преформизму. Действительно, основной тезис древних эпигенетиков о том, что наиболее ранние зачатки зародыша бесструктурны, легко опровергался данными микроскопии, которые свидетельствовали о существовании микроструктуры в ранних зачатках. В особенно яркой форме детальные микроструктуры, предвосхищающие организацию взрослых особей, обнаруживались в личинках и куколках насекомых, в бутонах растений. Широкое распространение получил рисунок, изображающий внутри сперматозоида готового «человечка» (рис. 1). Первоначально считалось, что авторы рисунка действительно видели в сперматозоиде «человечка» со всеми органами, позже возникло мнение о чисто символическом характере таких изображений. Но эти различия не так существенны. Сторонников мнения, что все детали строения предшествуют и предраспределены в сперматозоиде, стали называть преформистами–анималькулистами (*animalculum* – сперматозоид). Были и преформисты–овисты, считавшие, что организация будущей особи полностью представлена в яйце. Поводом к этому послужило открытие партеногенеза.

Итак, преформизм XVII в. – это учение, возникшее в основном благодаря необоснованной экстраполяции только что полученных микроскопических данных и утверждающее, что все детали строения будущего организма предшествуют и предраспределены с самого начала развития в том же пространственном порядке, в каком они расположены у взрослого животного. Преформисты не допускали новообразования частей, а лишь их рост. Если быть последовательным преформистом, необходимо допустить,

что в яйце или сперматозоиде заготовлена структура организма не только ближайшего, но и всех последующих (потенциально бесконечного числа) поколений. Но такое допущение не казалось преформистам абсурдным. Оно было высказано в виде широко распространенной «**гипотезы вложения**», согласно которой тела потомков действительно вложены друг в друга, как матрешки. Некоторые только что открытые явления, например, личиночное размножение у тлей (в теле личинки обнаруживали зародыша будущего поколения), рассматривались как прямое подтверждение этой гипотезы. Сторонником гипотезы вложения был, в частности, немецкий философ и математик Г.Лейбниц.

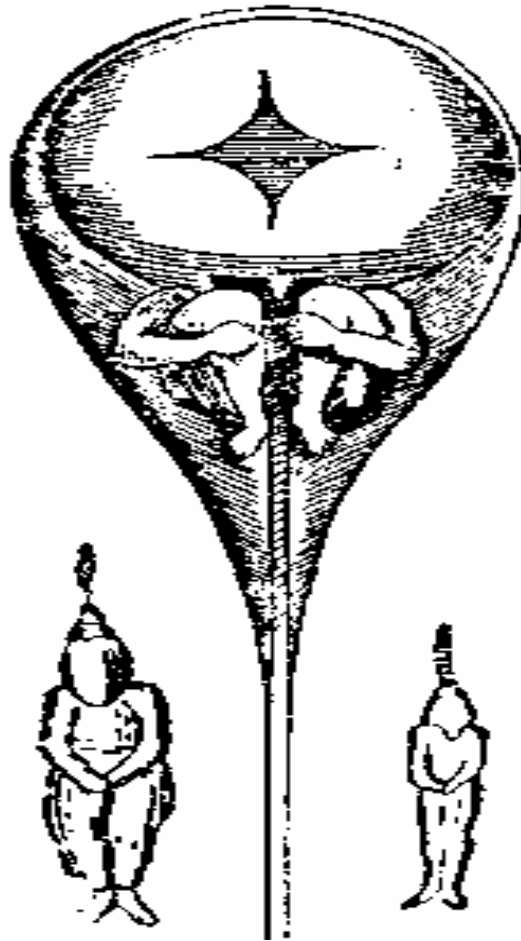


Рис.1. Фантастические изображения сперматозоидов человека преформистами-анималькулистами (по Дж.Нидхему, 1947)

3. Вклад К.Ф.Вольфа и К.Бэра в дальнейшее развитие эмбриологии

Решительный поворот в эмбриологии был осуществлен в 1759 г. петербургским академиком Каспаром Фридрихом Вольфом (1734–1794). В этом году Вольф представил свою диссертацию под названием «**Теория зарождения**».

В те времена господствовало мнение физиолога и анатома А.Галлера о том, что трубчатые и мешкоподобные структуры зародыша (например, его кишечник) с самого начала имеют такую же форму, но это трудно заметить из-за тонкости стенок и их плотного слипания. Позже происходит их простое раздувание. Такое толкование строго соответствовало преформационной теории.

Вольф установил совершенно иное. Кишечник, а также зачаток нервной системы сначала представляют собой пласти, которые лишь позже скручиваются в трубки. В ходе развития образуются новые формы. По сути дела Вольф открыл формообразование и тем самым дал первый позитивный и неопровержимый аргумент в пользу эпигенеза. Судьба этих, казалось бы, столь ясных работ была трудной. Под давлением господствующих авторитетов выводы Вольфа отвергались, и его работы были на некоторое время забыты.

Надо сказать, что еще при жизни Вольфа с весьма остроумными доводами в пользу эпигенеза выступил немецкий профессор И.Ф.Блюменбах (1752–1840). Он впервые указал на несовместимость с преформизмом всевозможных случайных новообразований (например, галлы у растений) или регенерации гидры из любого, произвольно выбранного участка тела. О большой его наблюдательности и прозорливости свидетельствует то, что он обнаружил регуляции формы организма, не связанные с его ростом. Так, целая гидра восстанавливается из своей продольной половинки простым схождением краев разреза, тогда как, по убеждениям преформистов, такой процесс должен быть обязательно связан с ростом. Таким образом, для Блюменбаха, как и для Вольфа, одним из основных аргументов против преформизма было обнаружение «чистого», не связанного с ростом формообразования. Но несмотря на эти единичные догадки, уровень естественных наук не позволял еще обрести им прочную основу.

Дальнейший прогресс в эмбриологии позвоночных связан с именами М.Ратке (1793–1860), Х.Пандера (1794–1865) и К.Бэра (1792–1876). Пандер в 1817г. впервые описал зародышевые листки. Он нашел, что зародыш цыпленка на определенной стадии состоит из трех пластов: наружного – серозного, самого глубокого – слизистого и промежуточного – кровяного. К.Бэр распространил этот структурный принцип на всех позвоночных, обнаружив такие же листки в развитии рыб, лягушки и черепахи. Однако у зародышей птиц он считывал четыре листка, считая за отдельный листок каждый из двух слоев, на

которые в ходе развития расслаивается мезодерма. Таким образом, Бэр установил единство плана строения зародышей разных классов позвоночных. Это привело его к важнейшему обобщению – *«закону зародышевого сходства»*. Бэр утверждал, что зародыши разных видов, относящихся к одному типу, более сходны между собой, нежели взрослые формы, и что их видовые различия в ходе развития постепенно нарастают. Иными словами, сначала в развитии проявляются черты типа, потом класса и т. д.

Бэр – автор многих важнейших открытий. Он впервые правильно описал яйцо млекопитающих и человека (1827) и хорду зародышей позвоночных.

В споре преформистов с эпигенетиками Бэр занимал осторожную промежуточную позицию. Всецело соглашаясь с фактическими выводами Вольфа, он выступал против утверждений о полной «бесструктурности» ранних закладок. Бэр подчеркивал преемственность каждого этапа развития – от более простого к более сложному. По его словам, развитие есть не предобразование, не новообразование, а преобразование. Такая точка зрения полностью подтверждена последующим ходом развития науки.

Следующий важнейший идейный перелом в эмбриологии, как и вообще в биологии, связан с выходом в свет в 1859 г. *«Происхождения видов»* Ч. Дарвина. Дарвинизм прежде всего подрывал главную опору телеологического мировоззрения, указывая на относительность органической целесообразности и на возможность достижения ее методом «проб и ошибок» (теория естественного отбора). Именно это произвело наибольшее впечатление на современников. Но не только этим своим аспектом дарвинизм повлиял на развитие эмбриологии. Наряду с палеонтологией и сравнительной анатомией Дарвин обращался к эмбриологии в поисках подтверждения своей эволюционной теории. По его словам, «...в высшей степени вероятно, что зародышевые или личиночные стадии многих животных более или менее ясно указывают на строение прародителя всей группы в его взрослом состоянии».

Таким образом, Дарвин предлагал *эволюционное* истолкование закона Бэра. В более категоричной форме это же положение было выражено в биогенетическом законе Э. Геккеля (1834–1919): «онтогенез есть *краткое* повторение филогенеза».

Гипотеза Дарвина оказалась мощным стимулом к эмбриологическим исследованиям. На основе эволюционной теории ученые разных стран за считанные годы выяснили развитие обширных, ранее совершенно не изученных групп организмов. Среди них первыми были русские эмбриологи А. О. Ковалевский (1840–1901) и И. И. Мечников (1845–1916). Особое значение имели работы Ковалевского по развитию ланцетника и асцидий, в которых были продемонстрированы сходные черты в развитии позвоночных и беспозвоночных животных. Эти исследования способствовали укреплению взглядов на эволюцию как на сквозной монофилетический процесс. А. О. Ковалевский – один из основоположников теории зародышевых листков.

4. Формирование и развитие аналитической и экспериментальной эмбриологии

В 70–80-е годы XIX в. зародилось новое направление эмбриологии, явившееся до некоторой степени реакцией на господство филогенетических принципов. В противоположность Геккелю его создатели подчеркивали необходимость изучения непосредственных причин развития с применением специальных экспериментов. Началось формирование *аналитической и экспериментальной эмбриологии*, внесшей наибольший вклад в изучение факторов и механизмов индивидуального развития.

Основоположниками этого направления были немецкие ученые В.Гис (1831–1904) и В.Ру (1850–1924). Зарождение аналитического направления в эмбриологии связано с деятельностью В.Гиса, анатома и эмбриолога, который первым стал внедрять в эмбриологию методы химии и физики. Неоценимое значение этих фундаментальных для биологии наук полностью раскрылось в наше время. Так, Гис указывал на важность выяснения механических сил, вызывающих изменения формы развивающегося зародыша, т.е. процессов *морфогенеза*. Он стремился исследовать самые ранние стадии зародышевого развития (морфогенез которых, как известно сейчас, происходит на уровне макромолекул) и выявить их роль в возникновении зачатков и органов на последующих стадиях. Тем самым В.Гис создал основы аналитической эмбриологии, одна из задач которой – целенаправленный анализ ранних стадий развития органов и тканей, выявление их еще незримых, неоформившихся зачатков. В.Гис считал, что невидимые предшественники будущих органов локализованы в еще недифференцированном зародыше и даже в яйце не беспорядочно, а пространственно упорядоченно, так, что их можно картировать. Это правило применительно к зародышу он назвал принципом *органообразующих участков*. Тем самым В.Гис способствовал развитию реформистских идей, явившись одним из тех, кто способствовал возрождению этого направления в новых условиях, т.е. появлению неопререформизма. Вместе с тем, говоря, что рост ранних зачатков «...происходит без соответствия с первоначальным отношением размеров», он отступал от крайней формы преформизма.

Следующим этапом в развитии новых тенденций в эмбриологии был *каузально-аналитический подход*. Его создатель В.Ру – крупнейший экспериментатор, оказавший большое влияние на развитие цитологии, генетики и особенно эмбриологии. В.Ру считал, что для раскрытия механизмов развития недостаточно чисто аналитического описания нормального развития, а необходимы эксперименты, для того чтобы установить причинно-следственные взаимоотношения между частями, выявить факторы, которые определяют, детерминируют пути развития частей зародыша и их дифференцировку. Таким образом, в основу своей методологии В.Ру положил эксперимент, а главной его задачей провозгласил поиск и анализ

причинных факторов, определяющих развитие. Он считал, что факторы, детерминирующие зачаток, могут быть как внутри, так и вне его, и в зависимости от этого механизм их действия неодинаков. В первом случае («самодифференцировка») для развития зачатка достаточно общих благоприятных условий, во втором случае («зависимая дифференцировка») необходимо воздействие фактора извне. Он считал, что нужно выяснить не только локализацию фактора, но и время его действия, т.е. пространственно-временные параметры действия факторов, определяющих развитие каждого зачатка. Чтобы решить эту задачу, нужно искусственно изменять окружение зачатка. Таким образом, В.Ру разработал теоретические основы проблем детерминации, дифференцировки и их факторов.

В конкретных исследованиях В.Ру исходил из представления, что развитие зародыша – это высокодетерминированный процесс, где нет места случайному или неопределенному, и задача состоит в том, чтобы, описав все звенья развития, выявить в эксперименте имеющиеся между ними причинно-следственные отношения. Направление исследований В.Ру было материалистическим, но с сильным уклоном в сторону механицизма. Принося значимость специфики живого, В.Ру внедрил в эмбриологию тот самый каузально-аналитический детерминизм, который сыграл большую роль в развитии точных наук, прежде всего механики, и предложил для своего направления название «*механика развития*». Несмотря на ограниченность, механика развития достигла огромных успехов в 20–30-е годы нашего столетия. Теоретические основы механики развития и каузально-аналитического метода вообще были близки к преформизму, что определило характер экспериментальных исследований и интерпретацию результатов.

В ранний период своей деятельности, в 1887 г., Ру задался целью выяснить, независимо ли друг от друга развитие первых двух клеток (бластомеров), на которые делится сразу после оплодотворения яйцо лягушки. Он разрушил раскаленной иглой один из бластомеров и обнаружил, что из второго образуется вполне нормальная, но лишь половина зародыша лягушки. Помимо вывода о независимом развитии двух первых бластомеров этот опыт подтверждал преформистские взгляды и послужил одним из первых оснований «*мозаичной теории*» В.Ру, согласно которой зародыш – это мозаика из уже готовых зачатков. Эта теория была созвучна представлению Гиса об «органобразующих участках». Хотя на первых порах работы В.Ру сильно укрепили позиции неопреформизма, сам он не был стойким преформистом. Так, отмечая, что развитие – это образование «видимого разнообразия» из невидимого, он в отличие от В.Гиса уклонялся от однозначного ответа на вопрос, задано ли «невидимое разнообразие» с самого начала. Более того, когда в последующем аналогичными экспериментами было выяснено, что «мозаицизм» сосуществует с отсутствием такового, он все больше склонялся к признанию эпигенетического принципа развития.

Укреплению эпигенетического принципа развития в большой мере способствовали эксперименты Г.Дриша (1867–1941), который идеологически занимал прямо противоположную позицию. В одном из экспериментов Г.Дриш воспроизвел опыт В.Ру, но использовал иной технический прием: он отделил друг от друга два бластомера морского ежа, показав, что каждый из них способен развиться в полноценный организм. В последующем аналогичные результаты были получены на множестве других объектов. Способность части зародыша развиться в целостную особь, т.е. компенсировать отсутствующую часть, Дриш назвал *эмбриональной регуляцией*.

Открытие эмбриональной регуляции было событием величайшего значения, но сильно затруднило дальнейшее применение каузально-аналитического подхода. С позиций сегодняшнего дня можно сказать, что оба подхода имели огромное значение и в принципе не противоречили, а дополняли друг друга и, если отбросить крайности, которые были в каждом из них, представляли собой диалектическое единство.

Историческая заслуга Дриша состоит в том, что он проанализировал открытую им эмбриональную регуляцию развивающегося зародыша и сформулировал известный, носящий его имя закон о том, что *путь развития части зародыша есть функция положения этой части относительно целого*. Однако общее состояние современной Дришу науки не позволило ему продвинуться дальше самых общих формулировок.

Направление, намеченное В.Ру в экспериментальной эмбриологии, нашло наибольшее воплощение в работах школы Г.Шпемана (1869–1941). Уже в начале века, в 1901 г., Г.Шпеман в эксперименте по разделению раннего зародыша тритона получил результат, подтверждающий одновременно и мозаичную теорию В.Ру, и концепцию эмбриональных регуляций Г.Дриша. Оказалось, что дальнейшее развитие разделенных частей зависит от того, в какой плоскости зародыш расчленяется.

В последующие десятилетия Г.Шпеман и его сотрудники провели широкие эксперименты по выяснению значения взаимодействия частей зародыша в определении их будущего пути развития, т.е. фактически продолжали разрабатывать методологию В.Ру и Г.Дриша. Г.Шпеман экспериментально продемонстрировал, что именно в процессе взаимодействия частей детерминируется направление их последующей дифференцировки. Как логическое звено этих целенаправленных исследований роли взаимодействия частей зародыша в 1924 г. в лаборатории Г.Шпемана было обнаружено явление *эмбриональной индукции*. Это было одним из крупнейших открытий в биологии первой половины XX в. Как и в первых экспериментах с разделением зародыша, явление индукции показывало, что детерминация и регуляция – два взаимодополняющих фундаментальных принципа индивидуального развития целостной живой системы. Выяснилось, что процесс индивидуального развития зависит от множества переплетающихся внутренних и внешних факторов.

5. Участие советских ученых в дальнейшем развитии эмбриологии

В разработке такого понимания процессов развития, при котором одна и та же система факторов развития зародыша определяет и ее целостность, и ее дифференциацию на части, важная заслуга принадлежит советскому биологу А.Г.Гурвичу (1874–1954). Он искал такие факторы, действием которых можно было объяснить интегрированность процессов развития, их пространственную организацию.

Гурвич начинал свою научную деятельность под сильным влиянием идей Дриша, но не разделял его взглядов на непознаваемость целостных факторов развития. Он описывал эти факторы и их отношения с частями организма в точных математических выражениях, что для того времени (начало XX в.) было новым и непривычным. Гурвич первый ввел статистические методы в эмбриологию и обнаружил явление "нормировки" клеточных делений в целом организме, а также участие случайных событий в развитии. Ему принадлежат первые математические модели развивающихся систем, в ряде отношений предвосхитившие современные. Своей основной целью А.Г.Гурвич считал построение теории биологического поля, которую он постоянно видоизменял и совершенствовал, стремясь найти все более точные и близкие к физике формулировки взаимодействия частей в развивающемся организме. Новый этап в изучении механизмов развития связан с исследованиями школы М.М.Завадовского, создавшего направление, названное им *динамикой развития*. Завадовский придавал большое значение физиологическим аспектам развития, гуморальной среде, гормонам и т.д.

Постепенно формировалось направление «химической эмбриологии» (Дж.Нидхем), интенсивно развивались цитология и генетика индивидуального развития. Все это открывало новые возможности для более детального изучения различных сторон индивидуального развития, для углубления в детали процессов. Вместе с тем основные принципы и категории науки об индивидуальном развитии, ее методология, сформированные в аналитической и экспериментальной эмбриологии, остались непоколебимыми, определяя и в дальнейшем главные направления поисков. Это не означает, что принципы и категории развития, сформированные в рамках экспериментальной эмбриологии, не испытали сильного влияния со стороны других дисциплин. Напротив, такое влияние было значительным, и без его рассмотрения нельзя понять истинную историю и логику становления современной биологии индивидуального развития.

Одно из важных направлений эмбриологии, возникшее в СССР, связано с именем Д.П.Филатова (1876–1943). Он обосновал *сравнительно-морфологический подход* в экспериментальной эмбриологии, который был направлен на устранение накопившихся к этому времени противоре-

чий между сравнительно-эволюционной и экспериментальной эмбриологией. Он ввел представление о «формообразовательном аппарате» как системе двусторонних взаимодействий между индуктором и реагирующей тканью, первым отметил неспецифичность ранних этапов детерминационного процесса, обосновал (одновременно с Г.Шпеманом и Ф.Леманом) принцип комплексности развития. П.Филатов создал крупную школу советских эмбриологов–экспериментаторов, из которых многие (В.В.Попов, Т.А. Детлаф и др.) внесли существенный вклад в науку.

Среди выдающихся советских эмбриологов следует отметить П.П.Иванова (1878–1942) – автора теории о *ларвальном* и *постларвальном отделах тела* первичноротых, которая в наше время успешно применена к позвоночным животным; П.Г.Светлова (1892–1974), высказавшего глубокие идеи о *взаимоотношении целостных и «элементаристических» подходов* в биологии развития; Г.А.Шмидта, исследовавшего ряд проблем *сравнительной эмбриологии* беспозвоночных и позвоночных животных; Б.П.Токина, развивающего учение о *соматических эмбриогенезах*, а также Г.А.Кнорре, Л.Я.Бляхера и Г.В.Лопашова.

В отношении формирования современных представлений об индивидуальном развитии большую роль сыграли цитологические и генетические исследования, которые к 30–40-м годам все более тесно смыкались с экспериментально-эмбриологическим направлением.

6. Исследования ученых-генетиков в области эмбриологии

В конце XIX в. при зарождении экспериментальной эмбриологии, когда создавались первые представления о принципах индивидуального развития, эмбриология, цитология и генетика были неразделимы. Достаточно сказать, что один из основоположников современной генетики, Т.Морган, 20 лет посвятил эмбриологии. Это было время, когда яйцеклетка с ее способностью превратиться в сложную многоклеточную особь, привлекала к себе внимание и цитолога, ибо она по структуре и свойствам мало отличима от любой клетки, и специалиста, интересующегося проблемой наследственности, ибо в яйцеклетке заключены потенции к формированию сложного организма, и эмбриолога, ибо с нее начинается индивидуальное развитие. Научной проблемой, вокруг которой сконцентрировались исследования, была проблема природы, происхождения и локализации в яйцеклетке факторов, которые определяют развитие и дифференцировку множества признаков взрослой особи.

Первой, сугубо абстрактной рабочей концепцией была *гипотеза пангенезиса* Ч.Дарвина, предложенная им в 1869 г. в книге «**Изменение животных и растений в домашнем состоянии**». Согласно Дарвину факторы («геммулы»), определяющие будущие признаки, распределены в органах и тканях взрослой особи, откуда стекаются в половые клетки и вос-

производятся при развитии новой особи. Рациональной в этой гипотезе была идея о том, что в половой клетке содержится набор факторов, определяющих все свойства будущего организма. Эта идея стимулировала дальнейшие изыскания, которые, однако, отвергли предложенный Дарвином механизм происхождения этих факторов.

Первым проверил эту гипотезу Ф.Гальтон, который в 1871 г. экспериментально доказал ошибочность предположения об участии органов и тканей в формировании потенций яйцеклетки. Он переливал кровь кроликов с черной окраской кроликам с белой окраской, не получив изменений окраски в потомстве реципиента.

В работах других исследователей основное внимание было сосредоточено на выяснении природы наследственных факторов. На первом этапе, когда цитология еще накапливала фактический материал о строении клетки, в том числе половых клеток (об их образовании, процессе оплодотворения и т.д.), проблема наследственных факторов решалась с абстрактных позиций. В 1884 г. ботаник К.Негели предложил концепцию «идиоплазмы» – гипотетической субстанции, определяющей наследственные потенции. Исходя из посылки, что сперматозоид и яйцо, сильно отличаясь по массе, обладают одинаковыми наследственными потенциями, он пришел к выводу о том, что в половых клетках и всех клетках тела, возникающих из них, существуют два типа веществ: *идиоплазма*, определяющая наследственность (ее количество одинаково в сперматозоиде и в яйцеклетке), и *трофоплазма*, играющая роль в процессах питания клетки, ее трофики (считалось, что ее количество в разных клетках может быть неодинаковым).

Эта идея была подхвачена, и вскоре успехи в изучении строения клетки привели к тому, что ядро, точнее хроматин, стал рассматриваться как материальный носитель наследственной субстанции – идиоплазмы. Кстати, одним из тех, кто с отчетливостью установил эту связь, был В.Ру, который в тот период изучал процесс непрямого деления (митоза). В работе «**О значении фигур деления ядра**» (1884) он указывал на то, что деление – это механизм распределения ядерного материала. Он допускал, что механизм деления способен и к равному, и к неравному распределению хроматинового материала ядра, т.е. наследственной субстанции.

Идея о том, что хроматин ядра – носитель наследственных потенций (идиоплазма), нашла свое место в работах О.Гертвига, Э.Страсбургера (1884), Г. де Фриза и А.Вейсмана. В учении Вейсмана эта идея приобрела наиболее законченную форму, насколько это было возможно в то время. Обобщив достижения предшественников и единомышленников, Вейсман развил ее в своей теории «*зародышевой плазмы*». В принципе это была та же теория идиоплазмы Негели, но Вейсман довел ее до законченной формы, дополнив целым рядом новых идей. Первая из них – это идея о неравноценности половых и соматических клеток, согласно которой «зародышевая плазма» сосредоточена только в половых клетках, а соматические

клетки – лишь продукт ее реализации. Особое место в учении Вейсмана занимает идея о «непрерывности» зародышевой плазмы. Эта идея исходила из двух принципов: 1) зародышевая плазма сосредоточена в хромосомах половых клеток; 2) только часть зародышевой плазмы реализуется в течение индивидуального развития в соматических клетках, остальная часть в неизменном виде передается половым клеткам новой особи и далее – в ряду поколений. Из этой концепции, в частности, следовал вывод о ненаследственности благоприобретенных признаков, который ближе к сегодняшним представлениям, тогда как предшественники Вейсмана считали, что благоприобретенные признаки наследуются.

Каким же образом зародышевая плазма определяет многочисленные признаки развивающегося организма, его дифференцировку? В этом вопросе Вейсман, как и Ру, большое значение придавал клеточным делениям. Он считал, что существуют два типа делений – «**равнонаследственные**» и «**неравнонаследственные**». При втором типе делений наследственное вещество распределяется по дочерним клеткам неравномерно, что создает между ними различия и дифференцирует их. В результате длительной серии неравнонаследственных делений исходный набор наследственных факторов – **детерминантов** – распределяется в разных клетках. Суть этой идеи, таким образом, состоит в том, что только половая клетка обладает полным набором детерминантов, тогда как в процессе развития в соматические клетки передается все более ограниченная их фракция и, в конечном счете, каждая клетка взрослого организма оказывается носителем лишь одной детерминанты, определяющей специфику этой клетки. Противопоставление половых и соматических клеток – главная методологически неверная линия гипотезы Вейсмана.

Идеи Вейсмана о зародышевой плазме, неравнонаследственном распределении детерминантов в основе оказались неверными, но в тот период имели огромное влияние на последующие поколения исследователей в этой области и надолго определили направление экспериментальных исследований. Нельзя не упомянуть и о том, что Вейсман задолго предсказал одно из крупнейших открытий в биологии – редукцию хромосом в половых клетках.

Итак, в течение последних десятилетий XIX в. была установлена важная роль ядра в наследственности, что в дальнейшем предопределило одну из центральных проблем биологии – проблему **роли ядра и цитоплазмы** в развитии. Хотя вывод о том, что наследственные потенции сосредоточены в ядре (хроматине), был верным, эта проблема только начала разрешаться. Но уже тогда высказывались идеи о том, что цитоплазма также играет определенную роль в наследственности. Ряд исследователей (например, Г. де Фриз) пришли к выводу о том, что наследственное вещество – идиоплазма – частично может выходить в цитоплазму и реализовать свои потенции здесь (а не в ядре). Роль цитоплазмы в наследственности

раскрылась значительно позднее, а сама проблема о роли ядра и цитоплазмы постепенно преобразовалась в проблему их взаимодействия. Это произошло в 30-е годы, когда вновь повысился интерес к проблемам биологии клетки как к важному аспекту индивидуального развития.

В начале XX столетия резко возрос интерес к проблемам наследственности. В 1900 г. Г. де Фриз, К. Корренс и К. Чермак заново открыли законы наследования дискретных признаков, описанные еще в 1865 г. Г. Менделем и оставшиеся неизвестными. Начались исследования в области *мутационеза*. В 1906 г. У. Бетсон вводит понятие *генетика*, а в 1909 г. В. Иогансен – понятие *ген*, которое сразу же вытеснило не очень удачные названия единиц наследственности – фактор, детерминант. К этому времени уже не вызывало сомнений, что местом локализации генов являются хромосомы, которые имеют сложное строение, обусловленное характером расположения генов и их распределением в процессе деления. Сформировалась *цитогенетика*, занимающаяся изучением цитологических основ генетики, главным образом морфологии, структуры, функций и изменений хромосом.

Значительный вклад в выяснение роли хромосом в наследственности был внесен трудами эмбриолога Т. Бовери. Еще в 1888 г. он сформулировал теорию **индивидуальности и непрерывности хромосом**, установив закон постоянства числа хромосом у видов и правило, согласно которому зигота и все соматические клетки содержат наборы материнских и отцовских хромосом. Он же показал, что хромосомы не исчезают, а сохраняют свою индивидуальность в фазе покоя клетки.

Мысль о тонкой связи между структурными компонентами хромосомы и наследственностью была отчетливо выражена в книге Э. Вильсона «**Клетка в развитии и наследственности**» (1896). Автор рассматривал хромосому как нить, построенную из последовательно расположенных, качественно различных элементов, определяющих наследственность. Эти элементы обладают индивидуальностью и генетической непрерывностью. В процессе митоза хромосомная нить продольно расщепляется, и ее материал поровну распределяется между дочерними клетками.

Окончательно роль хромосом как носителей генов утвердилась в **хромосомной теории наследственности**, создание и дальнейшее развитие которой связано с именем Т. Моргана и его учеников (К. Бриджес, Г. Меллер, А. Стёртевант). Созданию этой теории и прогрессу цитогенетики и генетики во многом способствовало широкое использование в качестве объекта дрозофил – быстро размножающихся насекомых, личинки которых содержат «гигантские» (политенные) хромосомы. Возможность визуального изучения участков хромосомы (хромомер), размеры которых соизмеримы с размерами генов, особенности биологии (короткий жизненный цикл, возможность массового разведения в лабораторных условиях) этих животных позволили интенсифицировать генетические и цитогенетиче-

ские исследования. Были сформулированы и обоснованы фундаментальные принципы – линейность расположения генов в хромосомах, сцепление, кроссинговер, аллельность, начата работа по составлению генетических карт хромосом.

Вместе с тем именно в этот период бурного развития генетика сильно отделилась от проблем индивидуального развития, а проблема реализации генов в признаках была сведена к схематизированным отношениям «ген» – «фен» (признак), генотип (совокупность генов) – фенотип (совокупность признаков особи). Онтогенетический аспект взаимоотношений между генотипом и фенотипом разрабатывался очень слабо, в рамках формализованного направления, получившего название *феногенетики* (термин введен в 1918 г. В.Геккером). Феногенетика в принципе была важным направлением, установившим взаимосвязи между индивидуальным развитием и генетикой. Однако и эти связи касались главным образом морфологического описания признаков. Проблемы развития еще не могли в полной мере найти свое выражение в генетике, которая была на пути становления.

Прежние взгляды о жесткой детерминированности проявления гена в признаке все меньше оправдывались. Многие факты показывали, что отношения «ген – признак» сложнее и что проявление признака – процесс, проходящий через множество стадий и зависящий от условий. Поэтому признак может проявиться в разной степени. Эти новые представления одним из первых отчетливо выразил Б.Л.Астауров. Еще в 1927 г. он писал: «Реальное положение вещей находится в непримиримом противоречии с представлениями о жесткой запрограммированности процесса развития исходными условиями живой системы и окружающей среды». Как отражение этих новых представлений появились понятия (введенные в 1925 г. Н.В.Тимофеевым-Ресовским) «*пенетрантность*» (процент особей в потомстве, несущих признак), «*экспрессивность*» (степень выраженности признака). Подверглось сомнению представление и об автономности генов: развитие признаков стало рассматриваться как результат их *взаимодействия*. В 1930 г. Бриджес сформулировал **теорию генного баланса**, согласно которой в развитии признака важно соотношение, баланс генов. По Бриджесу, отдельный признак возникает в результате совместного действия всех генов. В этих переменах отражался огромный прогресс генетики, ее сближение с проблемами развития.

7. Начало работ в области биохимической генетики

К этому времени значительного успеха достигли биологические науки, занимавшиеся изучением физико-химических и физиолого-биохимических основ жизни. В исследованиях этого плана наибольшее внимание привлекали белки, с функциями которых связывались важнейшие, в том числе и наследственные свойства клетки.

В 1913 г. Э.Фишер доказал, что белки – это цепочки из аминокислот, соединенные обнаруженной им пептидной связью. К 1936 г. были открыты все аминокислоты, из которых построены белки. В 30-х годах началось изучение пространственной структуры белков рентгеноструктурными методами. Огромных успехов достигла энзимология – наука о биокатализаторах. Уже давно было известно, что они представляют собой белки. Поскольку белки выполняют важнейшие функции в клетке, присутствуют и в цитоплазме, и в ядре, казалось очевидным, что гены тоже должны иметь белковую природу. Это представление, очень скоро превратившееся в догму о белковой природе гена, впоследствии сильно затормозило прогресс в генетике.

Большую роль в формировании истинных представлений о природе гена, механизме его действия сыграли работы в области *биохимической генетики*. Первой экспериментальной работой, которая положила начало биохимической генетике, были исследования А.Гаррода (1899–1910). Он обнаружил, что у больных алкаптонурией в крови и моче появляется красный пигмент – окисленная форма гомогентизиновой кислоты (промежуточный продукт окисления фенилаланина). Он предположил, что из-за генетического дефекта у этих больных отсутствует фермент, необходимый для дальнейшего химического превращения гомогентизиновой кислоты. Тем самым обнаружилась связь между конкретной энзиматической реакцией и наследственным дефектом. В дальнейшем эти исследования дополнялись новыми фактами о связи между деятельностью генов и ферментов.

Однако биохимическая генетика как наука оформилась лишь с работы Дж.Бидла и Е.Татума, которые в 1940 г. выдвинули тезис *«один ген – один фермент»*. Из него следовало, что каждый ген ответствен за появление в клетке одного определенного фермента и что действие генов опосредовано ферментами. В этой связи следует упомянуть и работы Р.Гольдшмидта. Создавая физиологическое направление в генетике, он способствовал тому, что действие гена стали понимать как физиолого-биохимический процесс. Важнейшей заслугой Р.Гольдшмидта является то, что он рассматривал функцию гена как определенную энзиматическую реакцию: гены ускоряют или ослабляют скорость этих реакций и тем самым определяют свойства организмов. Одним из первых Гольдшмидт обратил внимание на важность *количественной стороны* деятельности генов, установив зависимость скорости реакции от «дозы» гена (по современной терминологии). Значение работ Р.Гольдшмидта для генетики очень велико. И хотя в 30–40-е годы еще нельзя было сказать, каким образом ген определяет скорость энзиматических реакций, является ли он сам энзимом или воздействует на него, работы в этом направлении прямо указывали на необходимость выяснения физико-химической природы гена. Прогресс в этой области тормозился отсутствием ясных, научно обоснованных знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе деятельности гена как единицы генетической *функции, рекомбинации и мутации*.

Физико-химическая природа гена была установлена в 1953 г., когда генетик Г. Уотсон и физик-теоретик Ф. Крик предложили свою модель молекулярного строения ДНК. К этому времени исследователи были готовы уже отказаться от догмы о белковой природе гена, и было накоплено немало веских доказательств тому, что не белки, а нуклеиновые кислоты служат материалом, из которого построены гены.

Нуклеиновые кислоты были открыты в 70-х годах XIX в., но на протяжении последующих десятилетий их изучали без какой-либо связи с проблемами генетики. Первооткрыватель нуклеиновых кислот Ф. Мишер был учеником и племянником В. Гиса, который и рекомендовал ему изучать химию ядра и цитоплазмы. В 1869 г. Мишер выделил вещество ядра – нуклеин, а в 1889 г. Р. Альтман показал, что основу нуклеина составляет богатая фосфором органическая кислота, которую он назвал *нуклеиновой*. Таким образом, у истоков исследований нуклеиновых кислот оказался один из основоположников современной эмбриологии В. Гис. Есть свидетельства тому, что это было не случайно, так как интерес к физико-химическим аспектам биологии был характерен для методологии В. Гиса в целом.

Уже в работах Р. Альтмана, а в последующем А. Косселя было показано, что нуклеиновые кислоты находятся в комплексе с белками («альбумином»). Исследование нуклеиновых кислот не привлекало особого внимания вплоть до конца 40-х годов. К этому времени было выяснено, что существуют два типа нуклеиновых кислот, отличающихся по строению: ДНК и РНК. Первая сосредоточена в ядре, вторая – преимущественно в цитоплазме. Впервые о важной роли нуклеиновых кислот исследователи узнали из работ Т. Касперсона и Ж. Браше. Касперсон создал спектрофотометры, с помощью которых измерял содержание ДНК в клетке и в хромосомах. Эта техника, метод количественной окраски ДНК, предложенный Р. Фельгеном еще в 1924 г., а позднее биохимические методы определения количества ДНК в ядрах позволили установить одну из важных закономерностей – правило постоянства видового содержания ДНК и его кратного изменения в соматических клетках. В работах Браше было выявлено, что количество РНК в клетке коррелирует с уровнем синтеза белка, что указывало на направление поисков в выяснении функции РНК.

Впервые генетическая функция нуклеиновых кислот была продемонстрирована в 1944 г. в работе О. Эвери, С. Мак Леода и М. Мак Карти. Еще в 1928 г. Ф. Гриффите установил, что генетические признаки убитых пневмококков могут быть переданы живым пневмококкам. Это явление получило название *трансформации*. Позже из пневмококков было выделено вещество, ответственное за трансформацию. О. Т. Эвери и его сотрудники показали, что трансформирующий фактор представляет собой ДНК. Однако поскольку в любых препаратах ДНК содержатся белковые примеси, а догма о белковой природе вещества наследственности была еще сильна, эти результаты не были восприняты как указание

на то, что ДНК – химическая субстанция генов. Для такого вывода потребовалось еще 10 лет, в ходе которых нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК, были подвергнуты тщательным химическим и физическим (рентгеноструктурным) исследованиям.

Проблема взаимоотношений ядра и цитоплазмы, сформулированная в общих чертах в трудах цитологов и эмбриологов прошлого столетия, в начале XX в. была сведена к проблеме хромосомной локализации генов и к цитогенетическим аспектам. В 30-е годы начинается новый этап исследований роли ядра и цитоплазмы в механизмах наследственности и развития. В формулировании этой проблемы и ее разработке наиболее важную роль сыграли советские биологи Н.К.Кольцов, Б.Л.Астауров и другие представители этой школы.

8. Становление биологии индивидуального развития

Еще в 20-е годы Н.К.Кольцов создал целое направление теоретических и экспериментальных исследований физико-химической природы и механизмов функционирования хромосомы как одного из клеточных органоидов. Его можно считать основоположником биологии клетки, ему принадлежит заслуга в создании экспериментальной и физико-химической биологии в СССР.

Можно только удивляться, насколько верными, далеко опережающими свое время были методологические принципы, которыми руководствовался Н.К.Кольцов, призывавший к аналитическому исследованию клетки вплоть до молекул, но с обязательным синтезом полученных данных для правильного понимания роли элементарных структур в жизнедеятельности и в развитии целостной системы (клетки). Комплексный подход, глубокое чутье и прозорливость позволили ему в конце 30-х – начале 40-х годов высказать идеи об устройстве и репродукции хромосомы как самовоспроизводящейся гигантской белковой молекулы, способной строить себе подобную из элементов окружающей среды. Эти идеи предвосхитили будущие открытия принципов матричного синтеза и механизмов редупликации. Он придавал большое значение конкретным физико-химическим условиям, в которых функционирует хромосома, – цитоплазме, призывая использовать достижения цитологии, биохимии и генетики для изучения обмена веществ между ядром и цитоплазмой. В соответствии с современными представлениями Кольцов считал, что ядерный материал может выходить в цитоплазму, придавая ей наследственные потенции («материнский эффект»).

Широта биологического подхода, понимание важности объединения достижений цитологии, биохимии, генетики, экспериментальной эмбриологии и физико-химических направлений, необходимости сочетания исследований на молекулярном уровне и на уровне целостной системы для

разработки фундаментальных проблем биологии клетки – все это позволяет считать Н.К.Кольцова одним из создателей современной биологии индивидуального развития.

Идеи и направления работ Н.К.Кольцова успешно развивал его ученик – акад. Б.Л.Астауров, который уже в 30-е годы говорил о необходимости изучения ядерно-цитоплазматических отношений как основы деятельности генетического аппарата. В числе первых Б.Л.Астауров пришел к выводу о том, что проявление гена – это сложный и отнюдь не заданный в полной мере процесс. Заметим, что только те биологи, которые своевременно оценили соотношение между закономерным и случайным в процессе развития и, в частности, в процессе реализации генетической информации, были ближе всех к современной диалектико-материалистической методологии и современным научным представлениям. Б.Л.Астауров был одним из них.

Заслуга Б.Л.Астаурова состоит в том, что он первый разработал точные экспериментально-генетические подходы к изучению роли ядра и цитоплазмы в развитии признаков животных. Методы искусственного получения партеногенетического, андрогенетического и гиногенетического потомства, которые он начал разрабатывать еще в 40-е годы, вошли в золотой фонд научно-прикладных достижений современной биологии.

В 50–60-е годы началось целенаправленное и широкое экспериментальное исследование роли ядерно-цитоплазматических отношений в развитии.

Усовершенствование микрохирургической техники позволило существенно продвинуть разработку этого вопроса и использовать методы пересадок ядер дифференцированных клеток в яйцеклетки с целью выяснения их потенциалов в новом окружении. Наиболее важных результатов здесь достигли американские исследователи Т.Кинг, Р.Бриггс и английский эмбриолог Дж.Гердон.

В те же годы продолжалось исследование индукционных связей (С.Тойвонен, Л.Саксен, П.Ньюкуп, К.Гробстайн и др.), был открыт целый ряд так называемых вторичных индукций, интенсивно исследовалась их природа. Логика работ в этом направлении постепенно вела исследователей от межорганных к межклеточным взаимодействиям. Изучение механизмов межклеточных взаимодействий и их роли в морфогенезе, дифференцировке и в осуществлении индукционных связей – одна из наиболее важных отраслей современной биологии, в которой экспериментальная эмбриология взаимодействует с цитологией, и молекулярной биологией.

В 60-х годах произошел окончательный синтез экспериментально-эмбриологических, экспериментально-цитологических, генетических и физико-химических направлений, связанных с изучением процессов развития, и возникла самостоятельная область – биология индивидуального развития.

ЛЕКЦИЯ 2

РАЗМНОЖЕНИЕ ОРГАНИЗМОВ

ПЛАН

1. Размножение – свойство живых организмов.
2. Бесполое размножение.
3. Половое размножение.

1. Размножение – свойство живых организмов

Среди многообразных проявлений жизнедеятельности организмов особая роль принадлежит *размножению*. В определенном смысле существование самого организма является подготовкой к выполнению им главной биологической задачи – участию в размножении. В основе способности организмов к размножению лежат определенные клеточные механизмы – митоз, мейоз и оплодотворение. Эти процессы обеспечивают сохранение и передачу основных признаков данного вида организмов от родительского поколения к потомкам.

Способность к размножению является неотъемлемым свойством живых существ. Благодаря размножению осуществляется материальная преемственность и непрерывность поколений, а следовательно, непрерывность и преемственность жизни. Таким образом, биологическое значение размножения состоит в том, что оно обеспечивает *смену поколений* определенного вида организмов. При размножении в ряду поколений осуществляется передача генетического материала (ДНК), т.е. определенной, специфической для данного вида биологической информации. Наследственные изменения организмов в ряду поколений приводят к изменчивости вида и к эволюции.

Размножение возникло на самом раннем этапе исторического развития органического мира одновременно с образованием клетки. В зависимости от характера клеточного материала, используемого в целях размножения, выделяют различные способы и формы размножения. В живой природе встречаются два главных способа размножения: *бесполое* и *половое*.

Общая характеристика бесполого и полового размножения представлена в таблице 1.

Общая характеристика бесполого и полового размножения

Показатель	Способ размножения	
	<i>Бесполое</i>	<i>Половое</i>
Клеточные источники наследственной информации для развития потомка.	<i>Многоклеточные</i> : одна или несколько соматических клеток родителя. <i>Одноклеточные</i> : клетка-организм как целое.	Родители образуют половые клетки, специализированные к выполнению функции размножения. Родитель представлен в потомке исходно одной клеткой.
Родители.	Одна особь.	Обычно две особи.
Потомство.	Генетически точная копия родителя, т.е. в отсутствие соматических мутаций клон организмов.	Генетически отличны от обоих родителей.
Главный клеточный механизм.	Митоз.	Мейоз.
Эволюционное значение.	Способствует поддержанию наибольшей приспособленности в маломеняющихся условиях обитания, усиливает роль стабилизирующего естественного отбора.	За счет генетического разнообразия создает предпосылки к освоению разнообразных условий обитания; дает эволюционные и экологические перспективы; способствует осуществлению творческой роли естественного отбора.

2. Бесполое размножение

Бесполое размножение – процесс возникновения дочерних особей из одной или группы соматических клеток материнского организма. Этот способ размножения более древний. В его основе лежит митотическое деление клеток. Значение бесполого размножения заключается в быстром увеличении числа особей, почти не различающихся между собой.

Различают следующие формы бесполого размножения.

Деление надвое – приводит к возникновению из одного родительского организма двух дочерних. Является преобладающей формой деления у прокариот и простейших. Различные одноклеточные животные делятся по-разному. Так, жгутиковые делятся продольно, а инфузории – поперечно. Такое деление встречается и у многоклеточных животных – кишечнополостных (продольное деление у медуз) и червей (поперечное деление у кольчатых червей).

Множественное деление (шизогония) – встречается среди простейших, в том числе у паразитов человека (малярийный плазмодий).

Почкование – на теле материнского организма возникает скопление клеток, которое растет и постепенно приобретает сходство с материнской особью. Затем дочерняя особь отделяется и начинает вести самостоятельное существование. Такое размножение распространено среди низших многоклеточных (губки, кишечнополостные, мшанки, некоторые черви и оболочники). Иногда дочерние особи не отделяются полностью от родительской, что приводит к образованию колоний.

Фрагментация – происходит распад тела многоклеточного организма на части, которые в дальнейшем превращаются в самостоятельные особи (плоские черви, иглокожие).

Спорами – дочерний организм развивается из специализированной клетки-споры.

Бесполое размножение наблюдается у животных с относительно низким уровнем морфофизиологической организации. А у растений распространенность бесполого размножения настолько велика, что может считаться их характерной особенностью. Как низшие (водоросли), так и высшие (споровые, голосеменные, покрытосеменные) растения размножаются бесполом путем. Различают две основные формы бесполого размножения растений: **вегетативное размножение** и **спорообразование**.

Вегетативное размножение одноклеточных растений осуществляется простым делением одной клетки на две. У грибов формы его более разнообразны – спорообразование (плесневые грибы, шляпочные) и почкование (дрожжи). У покрытосеменных растений вегетативное размножение происходит за счет вегетативных (неполовых) органов – корня, стебля, листа. При вегетативном размножении используются видоизменения этих органов, такие как клубни (картофель, георгин), корневища (флокс), плети (земляника), луковичы (лук, тюльпан), корневые отпрыски (малина, вишня). Многие растения размножаются черенками и отводками.

Спорообразование – собственно бесполое размножение растений. Оно осуществляется специализированными клетками – спорами, которые образуются чаще всего в органах бесполого размножения – спорангиях. Для низших растений типично размножение зооспорами, которые образуются митотически, являются диплоидными и способны воспроизводить новую особь, сходную с материнской. Споры высших растений обычно гаплоидны, так как образуются в результате мейотического деления. Эти споры не могут воспроизвести материнскую особь. Они служат для формирования такой жизненной стадии растения, как гаметофит, который образует половые клетки – гаметы.

У растений и низкоорганизованных животных, которым характерно бесполое размножение, обычно происходит чередование бесполой и половой форм размножения в их жизненном цикле.

Различные формы бесполого размножения представлены в таблице 2.

3. Половое размножение

Половое размножение – наблюдается в жизненных циклах всех основных групп организмов. Распространенность полового размножения объясняется тем, что оно обеспечивает *значительное генетическое разнообразие* и, следовательно, *фенотипическую изменчивость потомства*.

В основе полового размножения лежит *половой процесс*, суть которого сводится к объединению в наследственном материале для развития потомка генетической информации от двух разных источников – родителей.

Одной из форм полового процесса является *конъюгация*. При этом происходит временное соединение двух особей с целью обмена (рекомбинации) наследственным материалом, например, у инфузорий. В результате появляются особи генетически отличные от родительских организмов, которые в дальнейшем осуществляют бесполое размножение. Число инфузорий после конъюгации не изменяется, поэтому говорить в прямом смысле о размножении в этом случае нельзя.

У простейших половой процесс может осуществляться и в форме *копуляции* – слияния двух особей в одну, объединение и рекомбинация наследственного материала. Далее такая особь размножается делением.

На определенном этапе эволюции у многоклеточных организмов половой процесс как способ обмена генетической информацией между особями в пределах вида оказался связанным с размножением. При половом размножении возникающие новые особи обычно отличаются от родительских и друг от друга комбинацией аллелей генов. Новые сочетания хромосом и генов проявляются у потомков новым сочетанием признаков. В результате возникает большое разнообразие особей в пределах одного вида.

Таким образом, биологическое значение полового размножения заключается не только в самовоспроизведении, но и в обеспечении исторического развития видов, то есть жизни как таковой. Это позволяет считать половое размножение биологически более прогрессивным, чем бесполое.

Для участия в половом размножении в родительских организмах вырабатываются *гаметы* – клетки, специализированные к обеспечению генеративной функции. Слияние материнской и отцовской гамет приводит к возникновению *зиготы* – клетки, представляющей собой дочернюю особь на первой, наиболее ранней стадии индивидуального развития.

У некоторых организмов зигота образуется в результате объединения гамет, которые не отличаются по строению – явление *изогамии*. У большинства же видов половые клетки по структурным и функциональным признакам делятся на *материнские (яйцеклетки)* и *отцовские (сперматозоиды)*.

Таблица 2

Формы бесполого размножения

Бесполое размножение								
Одной клеткой (<i>моноцитогенное</i>)				Группой клеток (<i>полицитогенное вегетативное</i>)				
<i>Деление родителя на двое</i>	<i>Множественное деление родителя (шизогония)</i>	<i>Почкование (неравномерное деление)</i>	<i>Образование спор</i>	<i>Образование почек, стеблевых и корневых клубней, луковиц</i>	<i>Упорядоченное деление</i>	<i>Неупорядоченное деление (фрагментация)</i>	<i>Почкование</i>	<i>В эмбриогенезе (полиэмбриония)</i>
Прокариоты, одноклеточные эукариоты (саркодовые)	Одноклеточные эукариоты (жгутиконосцы, споровики)	Одноклеточные эукариоты (сосущие инфузории)	Среди многоклеточных (особенно растения)	Растения	Радиально-симметричное (медузы); поперечное (кольчатые черви)	Ресничные, ленточные черви	Губки, кишечные, кольчатые черви	Некоторые млекопитающие (броненосцы); встречается у человека

Яйцеклетки и сперматозоиды вырабатываются разными организмами – женскими (самками) и мужскими (самцами). В разделении гамет на яйцеклетки и сперматозоиды и особей на самок и самцов заключается явление *полового диморфизма*. Наличие этого явления в природе отражает различия в задачах, решаемых в процессе полового размножения мужской или женской гаметой, самцом или самкой.

Иногда развитие дочернего организма происходит из неоплодотворенной яйцеклетки. Это явление называют *девственным развитием* или *партеногенезом*. Источником наследственного материала для развития потомка в этом случае обычно служит ДНК яйцеклетки – явление *гиногенеза*. Реже наблюдается *андрогенез* – развитие потомка из клетки с цитоплазмой ооцита и ядром сперматозоида. Ядро женской гаметы в случае андрогенеза погибает.

Обязательный партеногенез является измененной формой полового размножения в эволюции некоторых видов животных. Например, у пчел он используется как механизм генотипического определения пола: женские особи (рабочие пчелы и царицы) развиваются из оплодотворенных яйцеклеток, а мужские (трутни) – партеногенетически.

Партеногенез включен в жизненный цикл многих паразитических видов. Он обеспечивает рост численности особей в условиях, при которых затрудняется встреча партнеров противоположного пола. При партеногенезе, как и при типичном половом размножении, развиваются особи с диплоидными соматическими клетками. Восстановление диплоидного набора хромосом происходит обычно путем слияния ооцита и редукционного тельца во втором делении мейоза.

Помимо естественного партеногенеза существует искусственный, который вызывается воздействием различных неспецифических факторов – нагревание, облучение, механическое воздействие иглой, действие кислот, осуществляемых человеком. Искусственный партеногенез позволяет получать поколения, представленные организмами только одного пола.

Это имеет важнейшее практическое значение в сельском хозяйстве. Ярким свидетельством этого являются работы Б.Л.Астаурова по искусственному партеногенезу тутового шелкопряда. Ядра яйцеклеток инактивируют прогревом и облучением яиц. Затем яйца оплодотворяют. Из ядер двух проникнувших в яйцо сперматозоидов восстанавливается диплоидный набор хромосом, при этом из таких яиц развиваются только самцы. Этот результат имеет простое объяснение с позиций цитогенетики. Самцы тутового шелкопряда содержат в кариотипе две XX-хромосомы, поэтому все сперматозоиды в своем гаплоидном наборе несут только X-хромосому. Следовательно, при слиянии ядер двух сперматозоидов обязательно образуется хромосомный набор самца XX. Кокон самцов содержат больше шелка, чем коконы самок. В результате удается получать экономическую выгоду.

У некоторых видов наблюдается **полиэмбриония** – бесполое размножение зародыша, образовавшегося путем полового размножения. Например, у броненосцев на стадии бластулы происходит деление клеточного материала первоначально одного зародыша между 4–8 зародышами, из которых в последствии развиваются полноценные особи. В результате полиэмбрионии у человека рождаются однояйцовые близнецы.

Различные типы полового размножения животных и растений представлены на рис. 2.

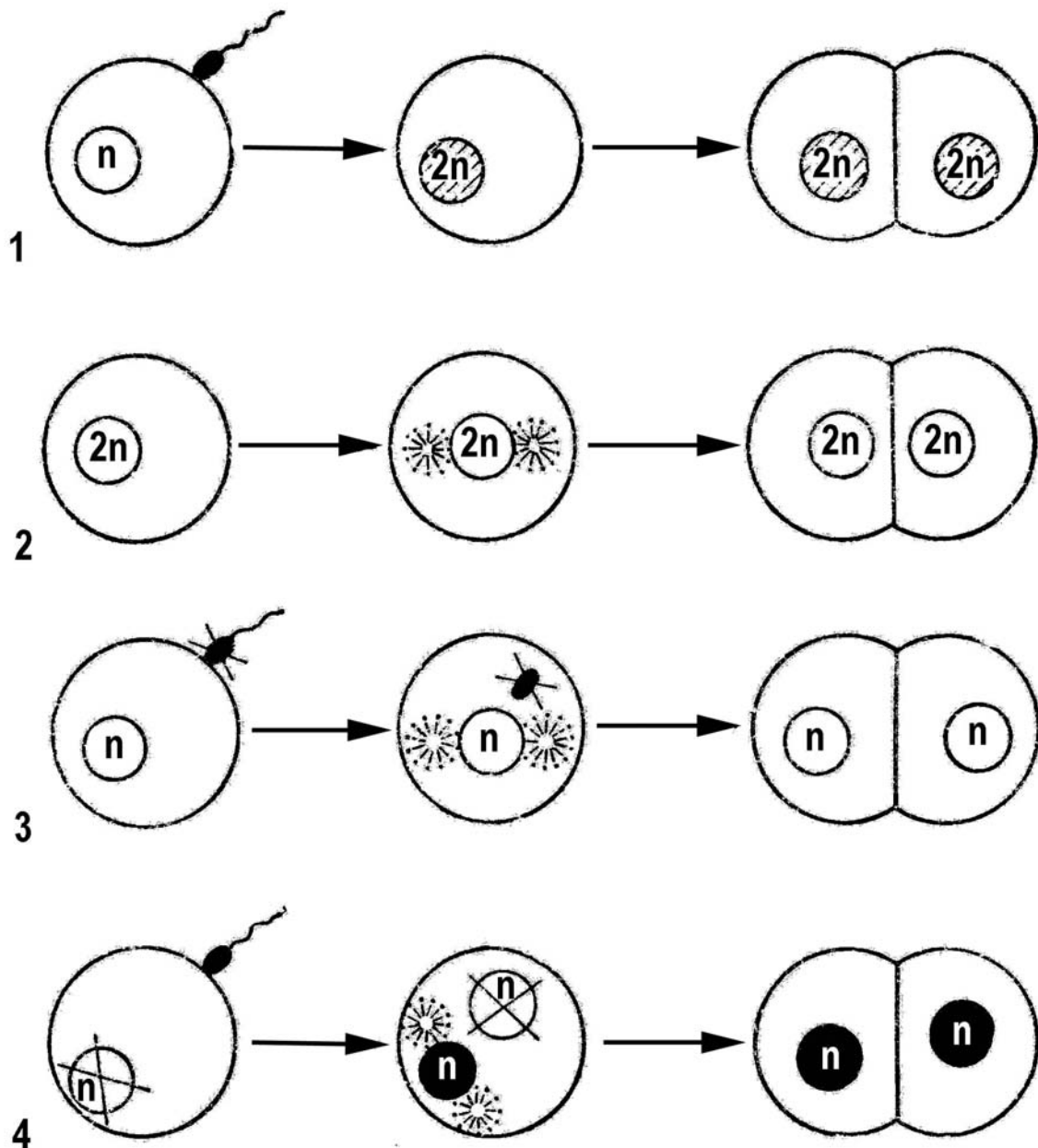


Рис. 2. Типы полового размножения:
1 – нормальное оплодотворение; 2 – партеногенез;
3 – гиногенез; 4 – андрогенез

ЛЕКЦИЯ 3

ПРОГЕНЕЗ

ПЛАН

1. Сперматогенез.
2. Овогенез.
3. Отличия половых клеток от соматических.

1. Сперматогенез

Началу индивидуального развития предшествует возникновение половых клеток, т.е. **гаметогенез**, который можно рассматривать прогенезом при индивидуальном развитии.

Процесс образования мужских половых клеток – **сперматогенез**. В результате образуются **сперматозоиды**.

Соматические клетки, достигнув определенного зрелого физиологического состояния, делятся митотически (иногда путем amitоза), половые же клетки в своем развитии проходят особые фазы превращения, пока не созреют и не станут способными к оплодотворению. Разница эта имеет глубокий биологический смысл. Соматические клетки должны сохранить всю сумму наследственной информации в ходе делений, чтобы дочерние клетки оставались такими же, как и материнские. Передача информации обеспечивается в ходе митоза точным распределением хромосом между делящимися клетками: число хромосом, их биологическая структура, содержание ДНК и, следовательно, заключенная в ней наследственная информация сохраняются в ряду клеточных поколений, обеспечивая постоянство строения особи и вида.

При оплодотворении ядра мужской и женской половых клеток объединяются в общее ядро, и если бы хромосом в каждой было столько же, сколько в соматических клетках, то в зиготе оно удваивалось бы, и такое удвоенное количество переходило бы во все клетки развивающегося зародыша. В дальнейшем, при развитии половых клеток следующих поколений молодых организмов будет происходить последовательное накопление хромосом в клетках, и вид не мог бы сохранить неизменными свои наследственные особенности. Кроме того, постепенно нарушался бы ядерно-плазменный коэффициент в пользу ядра, и через несколько поколений наступил бы такой момент, когда добавление хромосом в ядро вело бы к неизбежной гибели клетки. В результате, оплодотворение стало бы служить не для сохранения, а для уничтожения организмов. Однако этого не случается, так как в процесс гаметогенеза включены два особых деления, в ходе которых число хромосом в ядрах как мужской, так и женской половой клетки уменьшается вдвое. Внутриклеточные процессы, связанные с уменьшением числа хромосом, составляют существо созревания половых

клеток – существо *мейоза*. При оплодотворении половинное количество хромосом ядер клеток отца и половинное количество хромосом ядер клеток матери объединяются, и в зиготе восстанавливается свойственный данному виду набор хромосом.

В сперматогенезе различают 4 периода: *размножение, рост, созревание (мейоз) и формирование* (рис. 3).

В период *размножения* исходные недифференцированные половые клетки – *сперматогонии*, или *гонии* делятся путем обычного митоза. Пройдя несколько таких делений, они вступают в период *роста*. На этой стадии их называют *сперматоцитами I порядка* (или *цитами I*). Они усиленно ассимилируют питательные вещества, укрупняются, претерпевают глубокую физико-химическую перестройку, в результате которой подготавливаются к третьему периоду – *созреванию*, или *мейозу*.

В мейозе сперматоциты I проходят два процесса клеточного деления. В первом делении (*редукционном*) происходит уменьшение числа хромосом (*редукция*). В результате из одного цита I возникает две равновеликие клетки – *сперматоциты II порядка*, или *циты II*. Затем наступает второе деление созревания. Оно протекает как обычный соматический митоз, но при гаплоидном числе хромосом. Такое деление называется *эквационным* («эквацио» – равенство), так как образуются две тождественные, т.е. полностью равноценные клетки, которые называются *сперматидами*.

В четвертом периоде – *формирования* – округлая сперматида приобретает форму зрелой мужской половой клетки: у нее вырастает жгутик, уплотняется ядро, образуется оболочка. В результате всего процесса сперматогенеза из каждой исходной недифференцированной сперматогонии получается 4 зрелых половых клетки, содержащих по гаплоидному набору хромосом.

На рис. 4 представлена схема процессов сперматогенеза и спермиогенеза у человека. Сперматогенез происходит в извитых семенных канальцах семенников. Развитие сперматозоидов начинается в период пренатального развития при закладке генеративных тканей, затем возобновляется в период наступления половозрелости и продолжается до старости.

В период *размножения* происходит ряд следующих друг за другом митозов, в результате которых происходит увеличение количества клеток, называемых *сперматогониями*. Некоторые сперматогонии вступают в период роста и называются *сперматоцитами I порядка*.

Период *роста* соответствует периоду интерфазы клеточного цикла, в которой происходит удвоение наследственного материала сперматоцитов I порядка ($2n4C$), и затем они вступают в профазу I мейотического деления. Во время профазы I происходит конъюгация гомологичных хромосом и обмен между гомологичными хроматидами (кроссинговер). Кроссинговер имеет важное генетическое значение, так как приводит к возникновению генетических различий между индивидуумами.

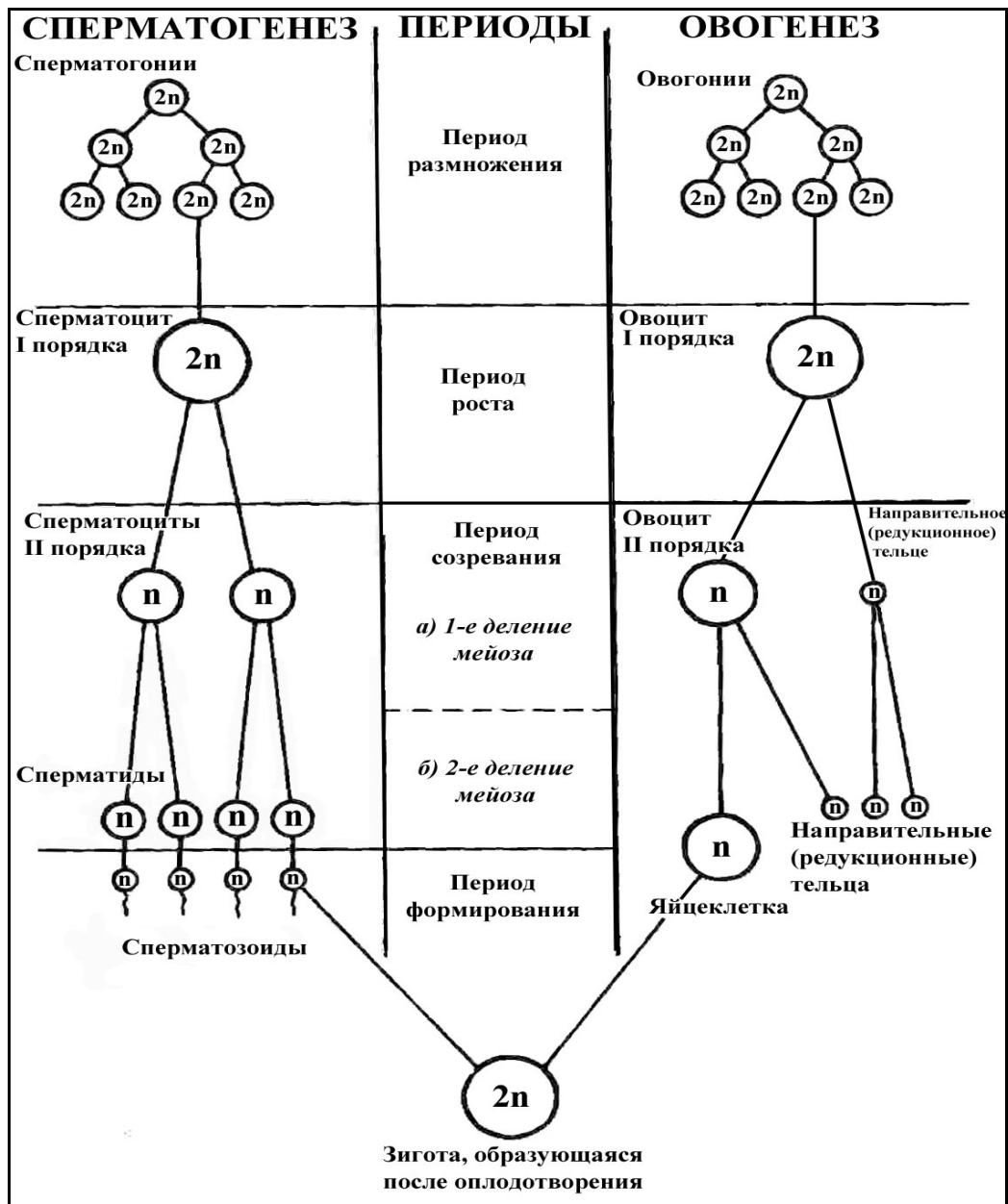


Рис. 3. Схема гаметогенеза:

1-й – период размножения: клетки делятся митотически, набор хромосом в них $2n$; 2-й – период роста: накопление в клетках питательных веществ, набор хромосом в них $2n$; 3-й – период созревания – мейоз: а) 1-е, или редукционное, деление, образование из диплоидных клеток с набором хромосом, равным $2n$, клеток с гаплоидным набором, равным n ; б) 2-е деление мейоза, протекает как митоз, но в клетках с гаплоидным набором хромосом; 4-й – период формирования – имеет место только в сперматогенезе

Период *созревания* протекает в два этапа, что соответствует I мейотическому (редукционному) и II мейотическому (эквационному) делениям. При этом из одного сперматоцита I порядка сначала получают два *сперматоцита II порядка* ($1n2C$), затем 4 *сперматиды* ($1n1C$). Сперматиды отличаются друг от друга набором хромосом: они все содержат по 22 аутосомы, но

половина клеток содержит X-хромосому, а другая половина – Y-хромосому. Аутосомы отличаются между собой и от родительских различным сочетанием аллелей, поскольку произошел обмен во время кроссинговера.

В период **формирования** количество клеток и число хромосом в них не меняется, т.к. в этот период из 4 сперматид формируется 4 сперматозоида, в которых происходит морфологическая реорганизация клеточных структур, формируется хвост. У человека эта фаза продолжается 14 дней.

Мужские половые клетки не развиваются одиночно, они растут в клонах и объединены между собой цитоплазматическими мостиками. Цитоплазматические мостики имеются между сперматогониями, сперматоцитами и сперматидами. В конце фазы формирования сперматозоиды освобождаются от цитоплазматических мостиков.

У человека максимум дневной продуктивности сперматозоидов 10^8 , продолжительность существования сперматозоида во влагалище до 2,5 ч, а в шейке матки до 48 ч.

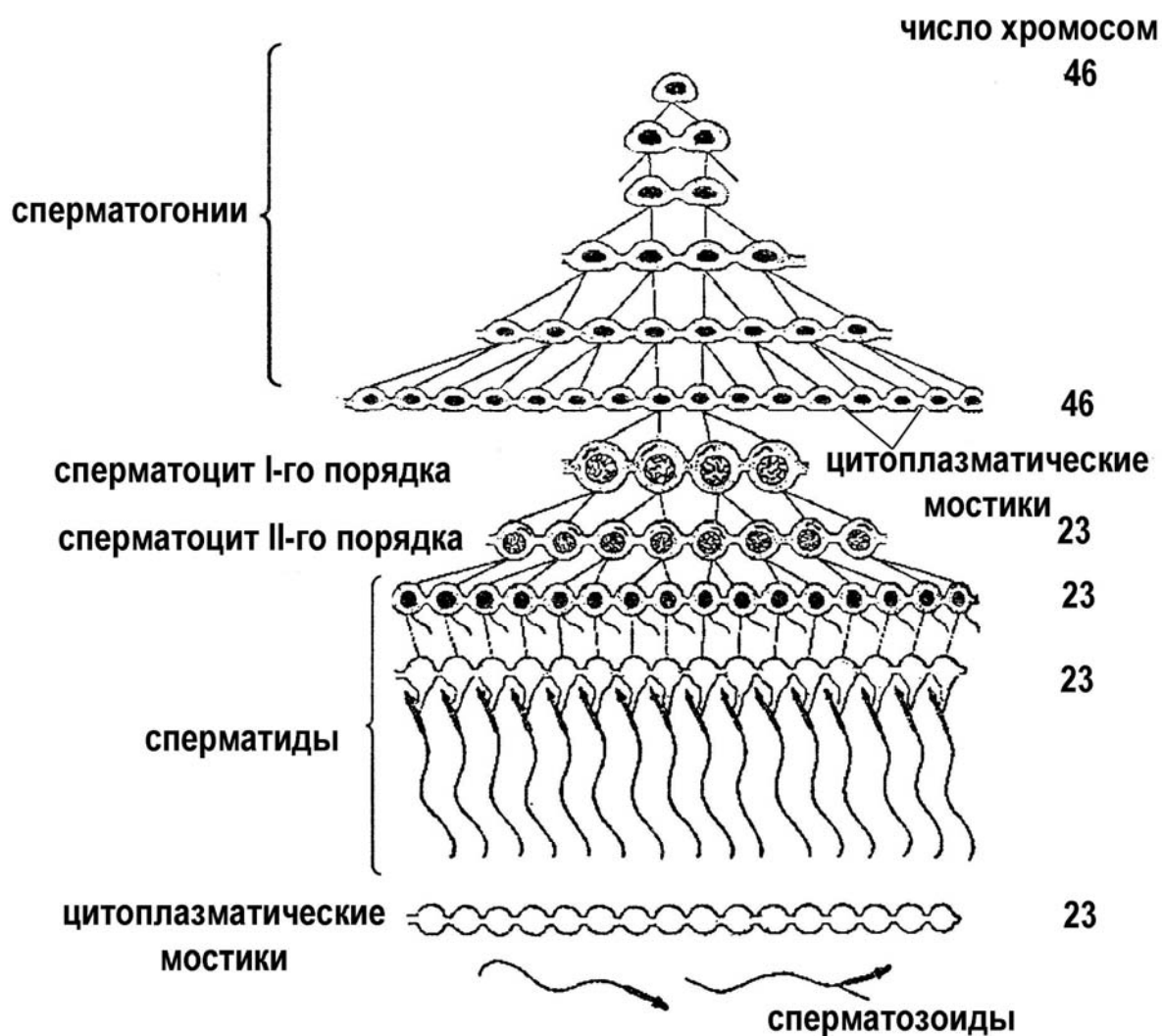


Рис. 4. Схема процессов сперматогенеза и спермиогенеза у человека (по Bloom and Fawcett, 1975)

2. Овогенез

Процесс развития женских половых клеток называется **овогенезом (оогенезом)**. В отличие от сперматогенеза он имеет некоторые особенности. Ход овогенеза и его отличия от развития мужских гамет показаны на рис. 3.

В овогенезе различают 3 периода: **размножение, рост и созревание**. Недифференцированные женские половые клетки – **овогонии** – размножаются так же, как и сперматогонии, путем обычного митоза. После деления они становятся **овоцитами I** порядка и переходят в период **роста**.

Рост овоцитов длится очень долго – недели, месяцы и даже годы. В периоде роста различают два этапа: **малый**, или **медленный рост**, когда ассимилируются новые вещества и ими обогащается преимущественно цитоплазма, и **большой**, или **быстрый рост**, когда в клетке накапливается питательный желток. Глубокие изменения в периоде роста претерпевает и ядро, оно сильно набухает, содержимое его как бы расплывается. Размеры клеток колоссально возрастают (например, икринки окуня увеличиваются почти в миллион раз).

Затем овоцит I порядка вступает в период **созревания**, или **мейоз**. Здесь тоже совершаются **редукционное** и **эквиационное** деления. Процессы деления в ядре протекают так же, как при мейозе сперматоцитов, но судьба цитоплазмы совершенно иная. При редукционном делении одно ядро увлекает с собой большую часть цитоплазмы, а на долю другого остается лишь незначительная ее часть. Поэтому образуется только одна полноценная клетка – **овоцит II** порядка, и вторая крошечная – **направительное**, или **редукционное, тельце**, которое может делиться на два редукционных тельца.

При втором, эквиационном делении несимметричное распределение цитоплазмы повторяется и опять образуется одна крупная клетка – **овотида** и третье полярное тельце. Овотида по составу ядра и функционально является вполне зрелой половой клеткой.

Период формирования, в отличие от сперматогенеза, в овогенезе отсутствует. Таким образом, в овогенезе из одной овогонии возникает только одна зрелая яйцеклетка. Полярные тельца остаются недоразвитыми и вскоре погибают и фагоцитируются другими клетками. Зрелые женские гаметы называют **яйцеклетками** или **яйцами**, а отложенные в воду – **икрой**.

Особенности оогенеза у человека представлены на рис. 5. Развитие женских половых клеток происходит в яичниках. Период **размножения** наступает у **оогоний** еще у зародыша и прекращается к моменту рождения девочки.



Рис. 5. Схема процесса оогенеза у человека (по Н.Грин, 1990)

Период *роста* при оогенезе более продолжительный, т.к. кроме подготовки к мейозу осуществляется накопление запаса питательных веществ, которые будут необходимы в дальнейшем для первых дроблений зиготы. В фазе малого роста происходит образование большого количества разных типов РНК. Быстрое накопление РНК происходит за счет специального механизма – *амплификации генов* (множественное копирование отдельных участков ДНК, кодирующих рибосомную РНК). Быстрое увеличение мРНК идет за счет образования хромосом типа «ламповых щеток». В результате образуется более тысячи дополнительных ядрышек, которые являются необходимой структурой для синтеза рРНК, из которой впоследствии формируются рибосомы, участвующие в синтезе белка. В этот же период в ооците происходят мейотические преобразования хромосом, характерные для осуществления профазы первого деления.

В период большого роста фолликулярные клетки яичника образуют несколько слоев вокруг ооцита I порядка, что способствует переносу питательных веществ, синтезированных в других местах, в цитоплазму ооцита.

У человека период роста ооцитов может составлять 12–50 лет. После завершения периода роста ооцит I порядка вступает в период созревания.

В периоде *созревания* ооцитов (также как и при сперматогенезе) осуществляется мейотическое деление клеток. При первом редукционном делении из ооцита I порядка образуется один ооцит II порядка ($1n2C$) и одно полярное тельце ($1n2C$). При втором эквационном делении из ооцита II порядка образуется созревшая яйцеклетка ($1n1C$), сохранившая почти все накопленные вещества в цитоплазме, и второе полярное тельце маленьких размеров ($1n1C$). В это же время происходит деление первого полярного тельца, дающего начало двум вторым полярным тельцам ($1n1C$).

В результате при оогенезе получается 4 клетки, из которых только одна станет в дальнейшем яйцеклеткой, а остальные 3 (полярные тельца) редуцируются. Биологическая значимость этого этапа оогенеза – сохранить все накопленные вещества цитоплазмы около одного гаплоидного ядра для обеспечения нормального питания и развития оплодотворенной яйцеклетки.

При оогенезе у женщин на стадии второй метафазы образуется блок, который снимается во время оплодотворения, и фаза созревания заканчивается только после проникновения сперматозоида в яйцеклетку.

Процесс оогенеза у женщин – это циклический процесс, повторяющийся примерно через каждые 28 дней (начиная с периода роста и заканчивая периодом только после оплодотворения). Этот цикл называется менструальным.

Отличительные особенности сперматогенеза и овогенеза у человека представлены в таблице 3.

ОТЛИЧИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ОТ ОВОГЕНЕЗА У ЧЕЛОВЕКА

№ п/п	<i>Сперматогенез</i>	<i>Овогенез</i>
1.	Фаза размножения происходит только с момента полового созревания и продолжается в течение всей жизни	Фаза размножения происходит только в эмбриональном периоде и непродолжительное время после рождения
2.	Фаза роста сразу следует за размножением, короткая	Фаза роста очень длительная, делится на малый рост и большой рост
3.	Фаза созревания характеризуется равномерным делением сперматозоидов	Фаза созревания характеризуется неравномерным делением овоцитов: образуется одна яйцеклетка и три редуцированных тельца
4.	Есть фаза формирования	Фаза формирования отсутствует
5.	«Экономичность» сперматогенеза: из одной сперматогонии образуется 4 сперматозоида	«Расточительность» овогенеза: из одной овогонии образуется одна крупная яйцеклетка и 3 мелких редуцированных тельца
6.	Продолжается в течение всей жизни мужчины	Прекращается после менопаузы

3. Отличия половых клеток от соматических

Отличия половых клеток от соматических состоят в следующем.

1. Набор хромосом у половых клеток гаплоидный, у соматических клеток – диплоидный.

2. Для половых клеток характерно сложное, стадийное развитие; при этом имеет место особый способ деления – мейоз.

3. Половые клетки имеют специальные приспособления: – сперматозоид имеет акросому (для проникновения через оболочки яйцеклетки) и мощный двигательный аппарат – хвостик; яйцеклетка имеет желток (запас питательных веществ и строительных материалов) и оболочки (I, II, а у некоторых видов и III).

4. У половых клеток особое ядерно-цитоплазматическое отношение: у мужских половых клеток очень высокое (преобладает ядро над цитоплазмой), в женских половых клетках очень низкое (преобладает цитоплазма над ядром).

5. Обмен веществ в зрелых половых клетках до оплодотворения находится на очень низком уровне (почти до анабиоза).

6. Биологическое назначение: если из соматической клетки может образоваться лишь такая же дочерняя клетка, то из половых клеток формируется целый новый организм.

ЛЕКЦИЯ 4 – 5

НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ

ПЛАН

1. Методы эмбриологических исследований.
2. Характеристика яйцеклеток.
3. Оплодотворение.
4. Дробление.
5. Развитие зародыша на стадии бластулы.
6. Развитие зародыша на стадии гастрюлы.
7. Развитие зародыша на стадии нейрулы.
8. Апоптоз.

1. Методы эмбриологических исследований

Эмбриология – это наука о закономерностях эмбрионального развития организма от момента оплодотворения до рождения. В эмбриологии используются следующие **методы исследования**.

1. **Визуальное наблюдение** развития зародышей, в настоящее время дополнительно фиксируется микрокино или видеосъемками.

2. Метод изучения **фиксированных зародышей** на разных этапах развития с последующей микроскопией.

3. Метод **маркировки клеток** с последующим прослеживанием перемещений маркированных клеток в тканях и органах зародыша. В качестве маркера раньше использовали угольную пыль, позже – нейтральные красители, в настоящее время используют антитела к определенным белкам развивающегося зародыша, причем эти антитела обычно мечены флуоресцином.

4. Метод **микрохирургии** – удаление отдельных частей зародыша.

5. Метод **трансплантации** части от одного зародыша к другому.

2. Характеристика яйцеклеток

Для объяснения течения начальных этапов эмбриогенеза большое значение имеет знание особенностей строения яйцеклетки. Поэтому рассмотрим классификацию яйцеклеток. В основу классификации положены 2 признака: **количество** и **распределение** желтка в яйцеклетке.

По **количеству желтка** различают следующие виды яйцеклеток.

1. **Алецитальные** (безжелтковые) – у видов, развитие которых протекает с метаморфозами и эмбриональный период очень короткий или у некоторых паразитарных червей.

2. **Олиголецитальные** (маложелтковые) – у видов развивающихся вне организма матери в относительно благоприятной водной среде, эмбриональный период относительно короткий (губки, иглокожие, круглоротые, ланцетник). А также у видов с внутриутробным развитием, зародыши которых питаются за счет матери (млекопитающие).

3. **Мезолецитальные** (среднее количество желтка) – развитие вне организма матери в водной среде (рыбы, земноводные), и у сумчатых млекопитающих.

4. **Полилецитальные** (многожелтковые) – развитие идет вне организма матери, причем на суше (птицы, пресмыкающиеся, яйцекладущие млекопитающие).

Таким образом, количество желтка в яйцеклетке зависит от условий, в которых развивается зародыш, а также в какой-то степени от длительности эмбрионального развития.

По **распределению желтка** в цитоплазме различают следующие виды яйцеклеток.

1. **Изолецитальные** – равномерное распределение желтка по всей цитоплазме. Характерно для олиголецитальных яйцеклеток. Различают I (первично) изолецитальные (ланцетник) и II (вторично) изолецитальные яйцеклетки (плацентарные млекопитающие).

2. **Телолецитальные** – желток распределяется по цитоплазме неравномерно, полярно. На одном полюсе (вегетативном) располагается желток, а на другом полюсе (анимальном) – ядро и органоиды. Характерно для мезо- и полилецитальных яйцеклеток (земноводные, птицы, яйцекладущие и сумчатые млекопитающие). Среди телолецитальных яйцеклеток различают 2 подгруппы:

а) **умеренно телолецитальные** – полярность выражено умеренно, нерезко (мезолецитальная яйцеклетка лягушки);

б) **резко телолецитальные** – полярность ярко выражена (полилецитальная яйцеклетка птицы).

3. **Центролецитальные** – желток в виде узкого пояса сосредоточен вокруг ядра (насекомые).

Таким образом, у ланцетника яйцеклетка олиголецитальная и I изолецитальная, у лягушки – мезолецитальная и умеренно телолецитальная, у птиц – полилецитальная и резко телолецитальная, у млекопитающих – олиголецитальная и II изолецитальная.

Яйцеклетки имеют следующие **оболочки**:

I (первичную) – собственная оболочка (оолемма);

II (вторичную) – продукт деятельности самой яйцеклетки и соседних вспомогательных клеток (например, фолликулярных);

III (третичную) – имеется у видов развивающихся вне организма матери на суше, и является продуктом деятельности слизистой оболочки яйцевыводящих путей.

Яйцеклетки также подразделяют на **мозаичные**, которые определяют мозаичный тип развития, и на **регуляционные**, обуславливающие регуляционный тип развития.

В мозаичных яйцах РНК, синтезированная в овогенезе, жестко определяет дифференцировку бластомеров, в которые она попадает при дроблении. Мозаичное развитие свойственно в основном животным со спиральным дроблением.

В регуляционных яйцах материнских РНК недостаточно для однозначного определения судьбы бластомеров. Их дифференцировка в эмбриогенезе определяется сложными взаимоотношениями частей зародыша.

В эмбриогенезе различают следующие этапы: **оплодотворение, дробление, гастрюляцию, гистогенез, органогенез, системогенез** (дальнейшая дифференцировка зародышевых листков).

3. Оплодотворение

Оплодотворение – процесс слияния мужской и женской половых клеток, в результате чего восстанавливается диплоидный набор хромосом, характерный для того или иного вида животных, и возникает качественно новая клетка – **зигота**.

Встреча гамет происходит либо внутри половых путей самки (**внутреннее оплодотворение**), либо во внешней среде, например, в воде (**наружное оплодотворение**). Сперматозоид приближается к яйцеклетке головкой вперед. В случае если оболочка яйцеклетки мягкая, навстречу ему приподнимается протоплазматический вырост яйца – **воспринимающий бугорок**, который и втягивает спермий в глубь яйца. После этого почти мгновенно над воспринимающим бугорком появляется тонкая желточная **оболочка оплодотворения**, наглухо закрывающая сюда доступ остальным спермиям. При плотных оболочках спермии проникают в яйцеклетки через одно из микропилярных отверстий. В процессе оплодотворения различают три фазы. Последовательность стадий оплодотворения представлена на рис. 6.

При оплодотворении различают следующие фазы.

Первая фаза – **сближение**. Как при наружном (у рыб, амфибий), так и при внутреннем (у рептилий, птиц и млекопитающих) оплодотворении сперматозоиды в результате **хемотаксиса** в условиях слабо щелочной среды очень быстро перемещаются по направлению к яйцеклеткам. Смещение рН в кислую сторону, наоборот, парализует спермии. Сперматозоиды млекопитающих обладают также **реотаксисом**, т.е. способностью двигаться против тока жидкости, направленного из яйцевода, где происходит опло-

дотворение, в матку. Кроме таксисов сближению половых клеток способствуют: *перистальтика* маточных труб и *мерцательное движение ресничек* эпителия маточных труб.

Сближению половых клеток способствует определенная разность потенциалов между положительной электростатичностью для семенной жидкости и отрицательной для яйцеклетки.

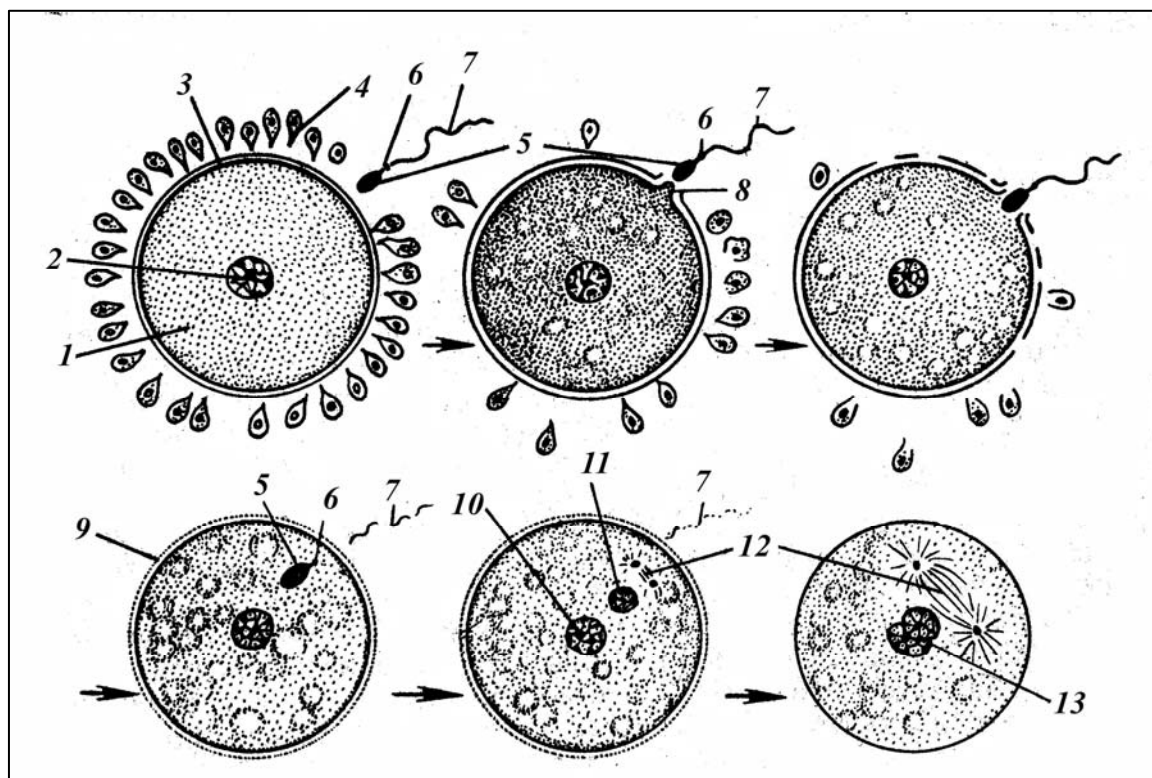


Рис. 6. Схематическое изображение процесса оплодотворения (В.Г.Елисеев, 1983):

- 1 – цитоплазма яйцеклетки; 2 – ядро яйцеклетки; 3 – блестящая оболочка; 4 – фолликулярный эпителий; 5 – головка сперматозоида; 6 – шейка сперматозоида; 7 – хвост сперматозоида; 8 – воспринимающий бугорок; 9 – оболочка оплодотворения; 10 – женский пронуклеус; 11 – мужской пронуклеус; 12 – веретено между центриолями; 13 – синкарион

Вторая фаза – *проникновение* сперматозоида через оболочки яйцеклетки. Контактное взаимодействие гамет наступает, когда сперматозоид сближается с яйцеклеткой. У млекопитающих при оплодотворении в яйцеклетку проникает лишь один сперматозоид. Такое явление называется *моноспермией*. У беспозвоночных животных, рыб, амфибий, рептилий и птиц возможна *полиспермия*, когда в яйцеклетку проникает несколько сперматозоидов, но в слиянии ядер (оплодотворении) все равно принимает

участие только один. Ферменты, выделяемые из акросом (трипсин, гиалуронидаза), разрушают лучистый венец, расщепляют гликозаминогликаны вторичной (блестящей) оболочки яйцеклетки. В цитоплазму яйцеклетки проникает головка, шейка и часть хвостового отдела (митохондриальное влагалище). Проникновение сперматозоида значительно усиливает процессы внутриклеточного обмена, что связано с повышением дыхания и активизацией ферментативных систем яйцеклетки.

Третья фаза – образование мужского и женского пронуклеусов с последующим слиянием их (*синкарион*). При этом у многих видов животных ядра мужской и женской клеток во время сближения переходят в состояние метафазы. Затем хромосомы обоих ядер образуют единую материнскую «звезду», но уже с удвоенным (диплоидным) числом хромосом. В других случаях ядра вначале сливаются и затем переходят в состояние карокинеза. Одновременно внесенные сперматозоидом центриоли расходятся к полюсам клетки, и этот одноклеточный зародыш – *зигота* вступает во второй период эмбрионального развития – период дробления.

4. Дробление

Дробление – это деление оплодотворенной яйцеклетки (уже зародыша) митозом. Дочерние клетки называются *бластомерами*, они не расходятся. При дроблении очень короткие интерфазы, поэтому бластомеры не успевают расти, а, наоборот, с каждым делением становятся размерами все меньше и меньше, т.е. количество бластомеров увеличивается, а объем каждого отдельного бластомера уменьшается. Тип дробления зависит от типа яйцеклетки, т.е. от количества и распределения желтка, а также от взаимного расположения дробящихся клеток.

Выделяют следующие типы дробления зиготы.

Полное дробление – голобластическое (holos – весь, blastos – зачаток) – в дроблении участвуют все участки зародыша. Это деление может быть:

равномерным (синхронным) – когда все бластомеры дробятся с одинаковой скоростью и поэтому количество их увеличивается по правильной прогрессии, т.е. происходит кратное увеличение бластомеров (1, 2, 4, 8 и т.д.). Характерно для яйцеклеток с малым количеством желтка, при этом образуются бластомеры примерно одинакового размера (ланцетник);

неравномерным (асинхронным) – когда количество бластомеров увеличивается по неправильной прогрессии (1, 2, 3, 5 и т.д.). Характерно для яйцеклеток со средним содержанием желтка (круглоротые, хрящевые рыбы, земноводные). При этом образуются бластомеры неодинакового размера. Сначала в результате первых двух дроблений образуются бластомеры примерно одинакового размера, а затем на анимальном полюсе деление происходит быстрее, чем на вегетативном. В результате на анимальном полюсе образуется большее количество бластомеров, и они меньшего

размера, чем на вегетативном полюсе. В дальнейшем эти бластомеры дифференцируются по-разному – из одних образуется тело зародыша, а другие выполняют трофическую функцию.

Неполное дробление (частичное) – меробластическое – дробление идет только на анимальном полюсе, вегетативный полюс перегружен желтком и в дроблении не участвует. Это дробление может быть:

поверхностное – дробится поверхностная часть зиготы, а центральная часть, богатая желтком не делится (членистоногие);

дискоидальное – дробится небольшой участок зиготы, где мало желтка, а остальная часть, богатая желтком, не делится (костистые рыбы, пресмыкающиеся, птицы).

В зависимости от расположения делящихся клеток различают три типа дробления:

радиальное – когда верхний ряд бластомеров располагается точно над нижним рядом (кишечнополостные, иглокожие, низшие хордовые);

спиральное – когда верхний ряд бластомеров располагается между клетками нижнего ряда (большинство червей, моллюски);

двусимметричное (билатеральное)– когда делящиеся клетки располагаются симметрично по бокам от исходного бластомера (круглые черви, асцидии);

анархическое – отсутствие закономерности в расположении бластомеров у организмов одного вида.

В процессе деления зиготы часто сочетаются различные типы дробления. В процессе дробления развивающийся зародыш проходит последовательно три стадии развития – **бластула, гаструла, нейрула**.

5. Развитие зародыша на стадии бластулы

На ранней стадии развития сначала образуется однослойный зародыш – **бластула** в форме шара с полостью внутри. Клетки, образующие стенку бластулы, называются **бластомеры**, а сама стенка зародыша – **бластодерма**. Полость внутри бластулы (первичная полость тела) называется **бластоцель**. При формировании бластулы бластоцель может и не образовываться. Различают 7 типов бластул, которые составляют 2 группы – имеющие бластоцель и не имеющие ее. На рис. 7 представлены различные типы бластул хордовых животных.

1. Бластулы, *имеющие бластоцель*:

целобластула – типичная бластула, бластодерма состоит из одного слоя бластомеров; бластоцель располагается в центре (ланцетник);

амфибластула – бластодерма на вегетативном полюсе состоит из нескольких рядов клеток; бластоцель смещена к анимальному полюсу (круглоротые, хрящевые рыбы, земноводные);

дискобластула – бластоцель в виде узкой щели располагается под клетками бластодермы, образующей зародышевый щиток (костистые рыбы, пресмыкающиеся, птицы).

2. Бластулы, *не имеющие бластоцель*:

морула (mogula – ягода шелковицы) – шаровидный зародыш, похож на ягоду шелковицы (плацентарные млекопитающие);

стерробластула (sterros – плотный) – крупные бластомеры глубоко заходят в полость бластоцели и заполняют ее (некоторые членистоногие);

перибластула – бластомеры располагаются по периферии недробящегося желтка (некоторые насекомые);

плакула – бластула в виде пластинки, раздробленной с двух сторон (дождевые черви).

На процесс дробления влияют условия внешней среды – температура, содержание кислорода, освещенность, химический состав и pH среды, влажность, радиация, ультрафиолетовое излучение, количество питательных веществ. Под влиянием этих факторов процесс дробления может ускоряться или замедляться, либо развивающийся зародыш погибает.

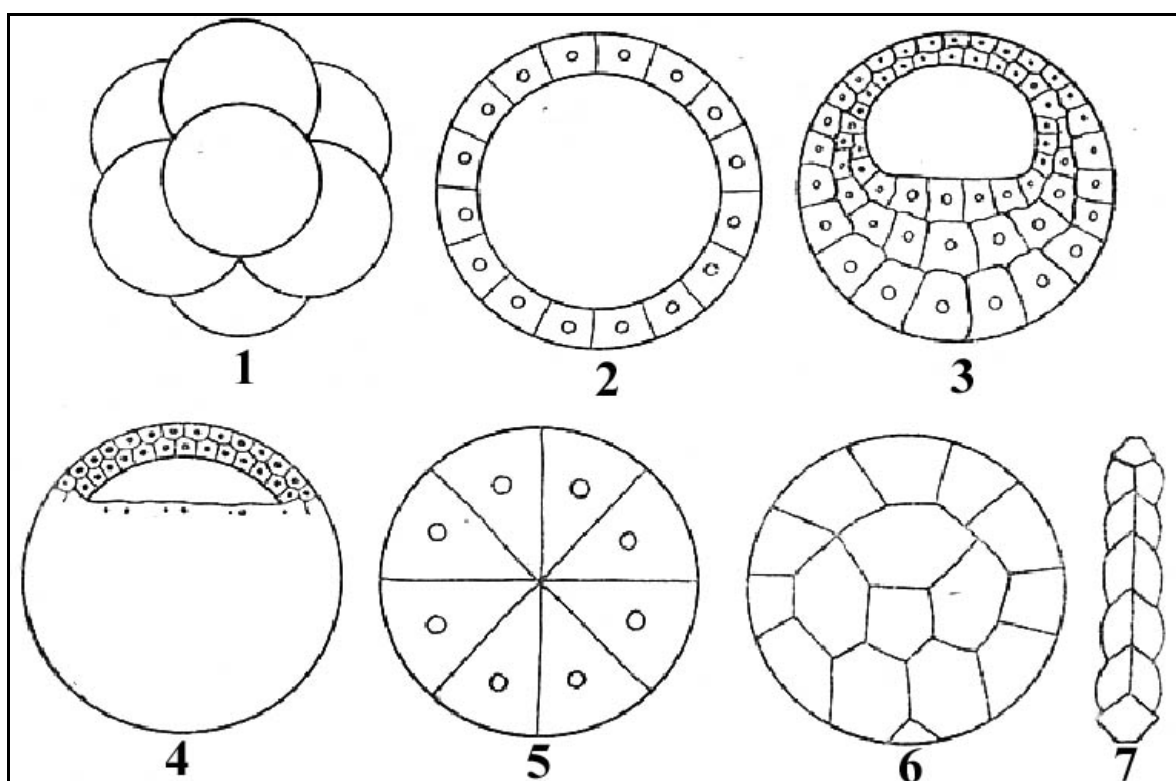


Рис. 7. Типы бластул (Ю.П.Антипчук, 1983):

- 1 – морула; 2 – целобластула; 3 – амфибластула; 4 – дискобластула;
5 – стерробластула; 6 – перибластула; 7 – плакула

6. Развитие зародыша на стадии гастрюлы

Гастрюляция (от лат. *gaster* – желудок) – сложный процесс химических и морфологических изменений, который сопровождается размножением, ростом, направленным перемещением и дифференцировкой клеток, в результате чего образуются зародышевые листки – источники зачатков тканей и органов, и комплексы осевых органов.

На этой стадии развития организмов образуется двухслойный зародыш – **гастрюла**. При этом образуется два зародышевых листка – **эктодерма** (наружный) и **энтодерма** (внутренний). Гастрюле соответствуют по строению современные кишечнополостные животные. На поздней стадии гастрюляции образуется третий зародышевый листок – **мезодерма** (средний).

Эти листки в последствии дают начало эмбриональным зачаткам, из которых формируются ткани и органы.

Различают четыре типа гастрюляции (рис. 8).

Иммиграция (вселение) – самая примитивная, исходная форма гастрюляции. Все остальные типы гастрюляции являются производными от нее. В этом случае происходит перемещение клеток бластодермы в бластоцель, где они оседают на внутренней поверхности и образуют **энтодерму**, а наружные клетки образуют **эктодерму**. При этом формируется гастрюльная полость – **гастроцель** – полость первичной кишки (кишечнополостные).

Инвагинация (впячивание) – бластодерма на вегетативном полюсе прогибается внутрь бластоцели и достигает клеток анимального полюса. При этом образуется гастроцель, которая сообщается с внешней средой отверстием – **бластопором** – первичным ртом.

С развитием бластопора животных разделяют на две группы:

первичноротые – бластопор превращается в настоящий рот (черви, моллюски, членистоногие);

вторичноротые – первичный рот превращается в анальное отверстие на заднем конце туловища, а на переднем – заново возникает ротовое отверстие (плеченогие, иглокожие, хордовые).

Эпиволия (обрастание) – на анимальном полюсе бластюлы клетки делятся быстрее и наползают на крупные клетки вегетативного полюса. Из клеток анимального полюса образуется **эктодерма**, а из клеток вегетативного полюса – **энтодерма**. Такой тип гастрюляции характерен для животных, у которых яйцеклетка содержит повышенное количество желтка (круглоротые, земноводные).

Деламинация (расслоение) – клетки бластодермы делятся, дочерние клетки перемещаются в бластоцель, образуя **энтодерму**, а наружные клетки образуют **эктодерму**. При этом бластопор не формируется, поэтому гастроцель не сообщается с внешней средой. Такой тип гастрюляции харак-

терен животным, утратившим большие запасы желтка в яйцеклетках (кишечнополостные, высшие плацентарные).

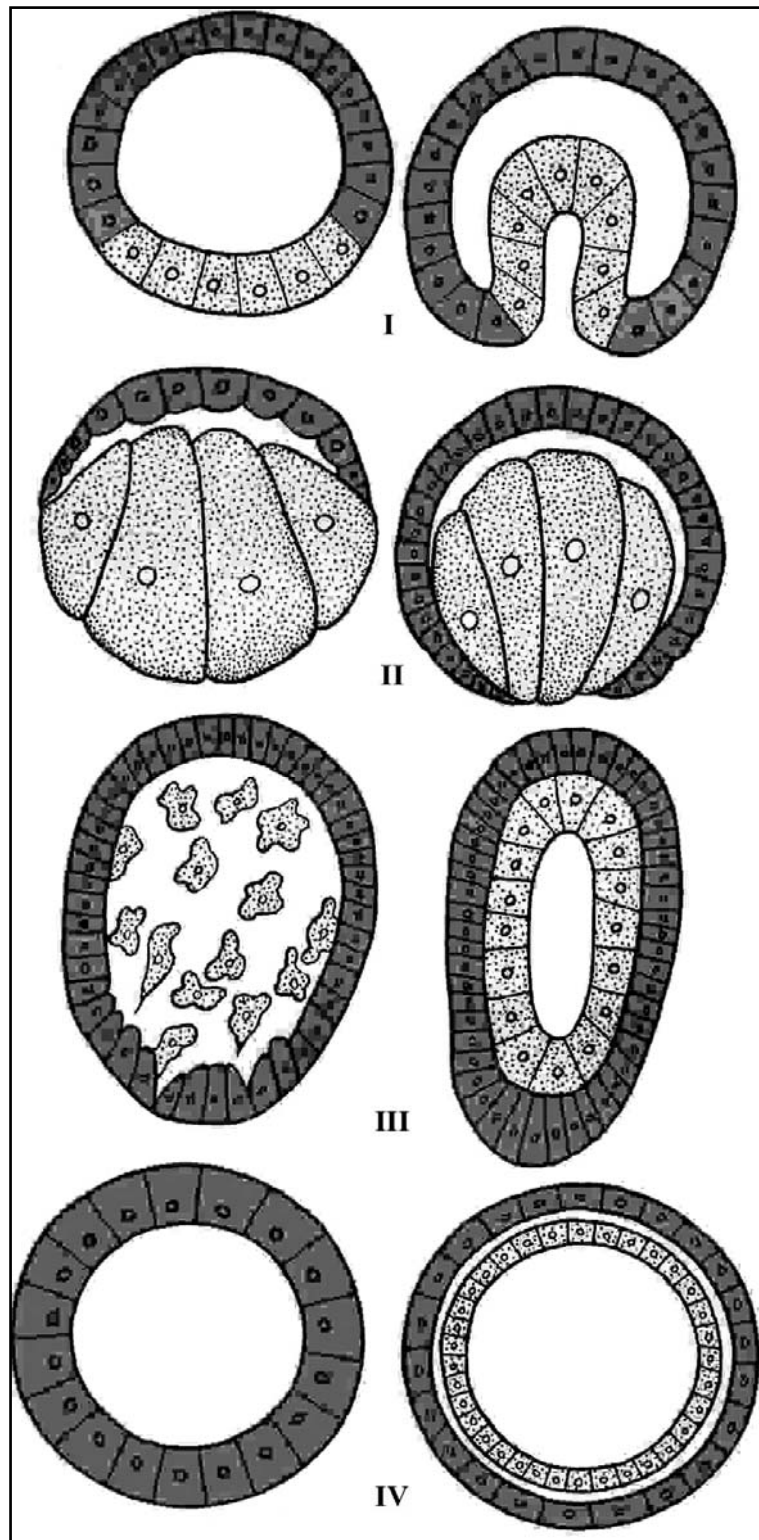


Рис. 8. Типы гастрюляции (Ю.П.Антипчук, 1983):
I – инвагинация; II – эпиболия, III – иммиграция, IV – деламинация

На поздней стадии гастрюляции начинает формироваться третий зародышевый листок – *мезодерма*. Он может формироваться четырьмя различными способами (рис. 9).

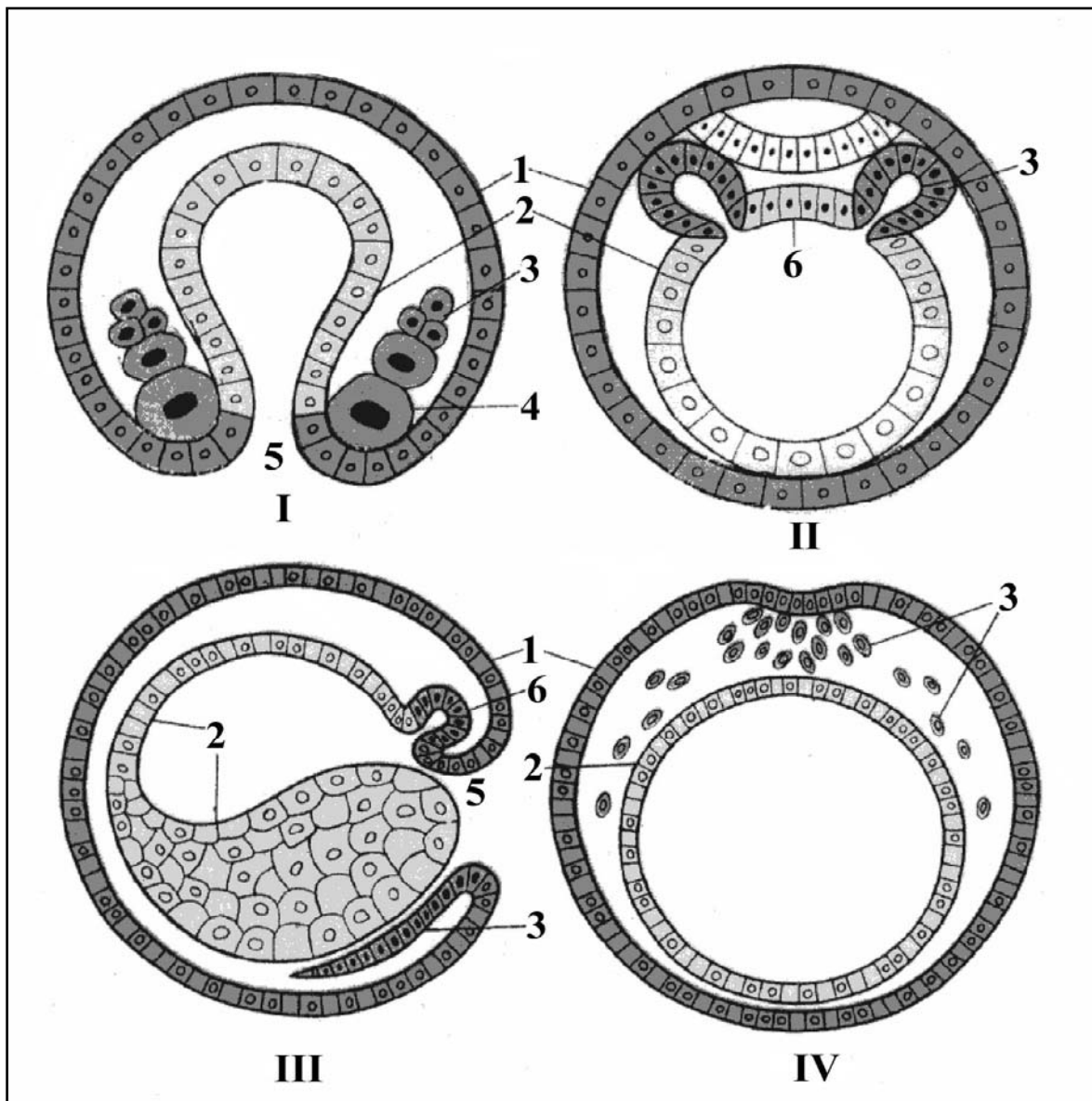


Рис. 9. Типы образования мезодермы (Ю.П.Антипчук, 1983):
 I – телобластический, II – энтероцельный, III – переходный,
 IV – эктодермальный; 1 – эктодерма; 2 – энтодерма; 3 – мезодерма;
 4 – телобласты; 5 – бластопор; 6 – материал хорды

Телобластический – мезодерма образуется за счет нескольких крупных клеток на заднем конце зародыша – *телобластов*, которые располагаются между эктодермой и энтодермой. За счет расслоения клеток мезодермы образуется вторичная полость тела – *целом*. Такой способ образования мезодермы характерен для первичноротых животных.

Энтероцельный – мезодерма образуется из клеток энтодермы одновременно с формированием целома. Характерно для вторичноротых животных.

Эктодермальный – мезодерма образуется из части клеток эктодермы, которые размещаются между ней и энтодермой. Такой способ образования мезодермы характерен для пресмыкающихся, птиц, млекопитающих и человека.

Смешанный (переходный) – мезодерма формируется одновременно с эктодермой и энтодермой в процессе гастрюляции. Характерно для хрящекостных рыб, земноводных.

7. Развитие зародыша на стадии нейрулы

После гастрюляции начинается следующий этап эмбрионального развития – **нейруляция**. Происходит дальнейшая дифференцировка зародышевых листков с образованием из них тканей, органов и систем органов – *гистогенез, органогенез, системогенез*.

Мезодерма подразделяется на 3 части. *Дорсальная* часть – **сомиты**, которые, в свою очередь, состоят из *дерматомов, миотомов и склеротомов*. *Вентральная* часть мезодермы – **спланхнотомы**, состоящие из *париетальных* и *висцеральных листков*. Часть мезодермы, соединяющая сомиты со спланхнотомами в передней части туловища, сегментируется и называется *нефрогонотомами* (синоним: *сегментные ножки*), а в задней части туловища не сегментируется и называется *нефрогенной* тканью.

На этой стадии развития закладывается осевой скелет – **хорда**. У хордовых животных и человека из эктодермы формируется **нервная трубка**.

Таким образом, при развитии многослойного зародыша последовательно образуются три полости: **бластоцель, гастроцель, целом**. В дальнейшем происходят следующие преобразования.

Бластоцель может слиться с гастроцелью, как это происходит у земноводных, а может уменьшиться до узких щелей и превратиться в полости кровеносной системы. Гастроцель превращается в полость средней кишки организма. А целом образует вторичную полость тела.

Пространство между тремя зародышевыми листками заполняется мезенхимой. Она образуется путем выселения клеток из всех трех листков, но преимущественно из мезодермы.

В эмбриогенезе из зародышевых листков образуются следующие ткани и структуры.

ИЗ ЭКТОДЕРМЫ:

1) *эпидермис кожи и его производные* (сальные, потовые, молочные железы, ногти, волосы),

2) *нервная ткань, нейросенсорные и сенсоэпителиальные клетки органов чувств, эпителий ротовой полости* и его производные (слюнные

железы, эмаль зубов, эпителий аденогипофиза), эпителий и железы *анального отдела прямой кишки*.

ИЗ МЕЗОДЕРМЫ:

- 1) *дерматомы* – собственно кожа (дерма кожи);
- 2) *миотомы* – скелетная мускулатура;
- 3) *склеротомы* – осевой скелет (кости, хрящи);
- 4) *нефроготомы* (сегментные ножки) – эпителий мочеполовой системы;
- 5) *спланхнотомы* – эпителий серозных покровов (плевра, брюшина, околосоудочная сумка), гонады, миокард, корковая часть надпочечников;
- 6) *нефрогенная* ткань – эпителий нефронов почек.

ИЗ ЭНТОДЕРМЫ:

- 1) часть энтодермы, образованная из *прехордальной пластинки* – эпителий и железы *пищевода и дыхательной системы*;
- 2) часть энтодермы, образованная из *гипобласта* – эпителий и железы всей *пищеварительной трубки* (включая печень и поджелудочную железу); участвует при образовании *переходного эпителия мочевого пузыря* (аллантоис).

ИЗ МЕЗЕНХИМЫ:

- 1) все виды *соединительной ткани* (кровь и лимфа, рыхлая и плотная волокнистая соединительная ткань, соединительная ткань со специальными свойствами, костные и хрящевые ткани);
- 2) *гладкая мышечная* ткань;
- 3) *эндокард*.

8. АПОПТОЗ

В ходе индивидуального развития, особенно в период эмбриогенеза, при обновлении клеточного состава различных тканей, при функционировании иммунной системы, обычным и жизненно необходимым является *элиминация* ненужных клеток. Она осуществляется с помощью **апоптоза**.

Апоптоз – генетически запрограммированное самоубийство клеток. Этот термин происходит от греческого слова *αποπτωσίς*, что означает растения, теряющие листья. Благодаря апоптозу при развитии организмов осуществляются следующие процессы:

1. формообразовательные процессы;
2. точная регуляция количества клеток, составляющих тот или иной клеточный ансамбль;
3. удаление лишних или потенциально опасных клеток, подобных некоторым типам лимфоцитов;
4. удаление опухолевых клеток;
5. удаление клеток, инфицированных вирусом.

Апоптоз необходимо отличать от обычной некротической гибели клеток, которая вызывается острым повреждением клетки и характеризуется быстрым ее набуханием и лизисом. В противоположность этому апоптозу свойственны следующие специфические особенности.

1. Конденсация клеточного ядра и деградация ядерной ДНК посредством эндонуклеотического дробления хромосомной ДНК, которая распадается сначала на большие фрагменты, а затем на очень маленькие фрагменты.

2. Гибель клеток в случае апоптоза является самоубийством, т.к. в клетках срабатывает внутренняя программа их гибели, включающая активацию эндогенных протеаз – ферментов, разрушающих белки. В связи с этим апоптоз часто называют программированной смертью клеток (PCD).

3. PCD регулируется межклеточными отношениями, в результате чего организм может элиминировать нежелательные клетки.

4. PCD характеризуется также утратой митохондриальной функции, что позволяет предполагать о важной ее роли в регуляции апоптоза. Гибнущая клетка поддерживает, тем не менее, целостность своей плазматической мембраны.

5. Описаны гены, контролирующие апоптоз. Раннее изучение апоптоза показало, что лекарства, которые блокируют синтез белка, предотвращают апоптоз. Следовательно, запрограммированная форма гибели клеток требует синтеза специфических белков и соответственно зависит от кодирующих их генов. Но иногда эти вещества могут индуцировать апоптоз, что свидетельствует о постоянном присутствии молекул–эффекторов апоптоза в клетках млекопитающих. Ингибиторы синтеза РНК или белков не блокируют апоптоз. Более того, клетки, у которых удалены ядра (цитохалазином или центрифугированием) все погибают с характерными признаками PCD.

6. Принято считать, что все гены, которые требуются для осуществления апоптоза, экспрессируются в клетках млекопитающих.

Апоптоз – явление универсальное и свойственно самым различным видам животных. Исследования в 70-е годы XX века показали, что у одного из видов круглых червей из составляющих его 1090 клеток в ходе эмбрионального развития погибает посредством апоптоза 131 клетка. У этого вида круглых червей программированную гибель клеток подразделяют на четыре стадии:

- решение, что данная клетка погибнет или выберет другую судьбу;
- гибель клетки;
- поглощение гибнущей клетки фагоцитом;
- деградация поглощенного тела.

Благодаря удобству именно из генома этих круглых червей удалось впервые выделить мутации, которые влияли на PCD. Уже выделено очень большое количество генов, которые являются прямыми или косвенными участниками реализации программированной гибели клеток.

ЛЕКЦИЯ 6 – 7

ЭМБРИОГЕНЕЗ ХОРДОВЫХ ЖИВОТНЫХ

ПЛАН

1. Развитие ланцетника.
2. Развитие рыб.
3. Развитие амфибий.
4. Развитие пресмыкающихся.
5. Развитие птиц.
6. Развитие человека.

1. Развитие ланцетника

Особенности эмбрионального развития анамний изучаются на примере ланцетника, рыб и земноводных.

Яйцеклетки у ланцетника – первичные *изолецитальные*, оплодотворение совершается в воде, т.е. наружное. После оплодотворения образуется зигота, которая подвергается полному и равномерному дроблению – развитие *голобластическое*. Зигота делится вначале двумя последовательными митозами во взаимно перпендикулярных меридиональных плоскостях на четыре, затем экваториальной бороздой на восемь бластомеров и т.д. Плоскости дробления чередуются, и после седьмого деления возникает бластула типа *целобластулы*.

Бластомеры, образующие *бластодерму* различаются по своим размерам и качеству, т.к. происходит распределение разнокачественного материала цитоплазмы зиготы, которая подвергается внутренней дифференцировке. Возникшая целобластула состоит из крупноклеточных желточных бластомеров, образующих дно (будущая кишечная энтодерма), средних по размеру бластомеров, расположенных над ними дорсально – материал дорсального серпа (будущая хорда) и мелких бластомеров, окружающих дно бластулы, – материал центрального серпа (будущая мезодерма). Все это окружено эктодермой.

Используя метод прижизненной окраски, было установлено, что все перечисленные участки бластулы перемещаются путем подворачивания через губы blastopora, размещаются вокруг гастроцеля и создают основу для протекания органотипического периода развития ланцетника – периода дифференцировки тканей и органов.

Бластула имеет полость – *бластоцель*. Бластоцель заполняется жидкостью – продуктом жизнедеятельности клеток бластодермы.

Путем *инвагинации*, т.е. втягивания вегетативного полушария в анимальное, бластула преобразуется в *гаструлу*, стенка которой становится двухслойной и состоит из *эктодермы* снаружи и *энтодермы* внутри. Это первичные зародышевые листки.

В гастреле образуется полость первичного кишечника – *гастроцель*, которая сообщается с внешней средой при помощи *бластопора*. Вследствие перемещения центра тяжести в сторону анимального полюса зародыш поворачивается на 180° бластопором кверху и продолжает плавать в воде.

Позже зародыш удлиняется. Из первичной энтодермы в дорсальном направлении выделяется *хордальная* пластинка, а в дорсолатеральном две *мезодермальные* пластинки. Из первичной эктодермы по средней линии тела выделяется *нервная* пластинка, состоящая из более высоких клеток, чем остальная эктодерма. Нервная пластинка отшнуровывается от эктодермы и погружается под нее, превращаясь вначале в *нервный желобок*, а затем в *нервную трубку*, остальная кожная эктодерма смыкается над нервной трубкой. Одновременно с образованием нервной трубки хордальная пластинка преобразуется в круглый клеточный тяж – *хорду*, мезодермальные пластинки свертываются в полые трубки, лежащие между хордой и кожной эктодермой, а оставшаяся энтодерма смыкается во *вторичную кишку*. Так образуется комплекс осевых органов, характеризующих тип хордовых животных.

Мезодерма метамерно (от головы и хвостовой части зародыша) разделяется на сегменты, причем в хвостовой части сегментации не происходит. Кроме того, первые два сегмента развиваются самостоятельно, воспроизводя древнюю трехсегментную личиночную форму бесчерепных – *диплевулу*. Каждый сегмент мезодермы, исключая два первых («древние») сегмента, разрастается в дорсовентральном направлении и подразделяется на три части: *сомит* (дорсально), *спланхнотом* (вентрально) и *сегментную ножку* между ними.

Сомиты дифференцируются на *дерматом* – кожный листок (латерально), *склеротом* – зачаток скелета (центрально) и *миотом* – мышечный листок (остаток после выделения первых двух). Из миотома впоследствии развивается скелетная (соматическая) мускулатура. Спланхнотом расщепляется на два листка: *висцеральный* (внутренний) и *париетальный* (пристеночный), между ними находится вторичная полость тела – *целом*. Из обоих листков спланхнотома выделяется ткань сетевидной формы – *мезенхима*, которая также образуется из склеротома и дермотома сомита. Мезенхима (эмбриональная соединительная ткань) заполняет все пространство между тремя зародышевыми листками. Из оставшейся части обоих листков спланхнотома возникает выстилка целома – *мезотелий*. Наконец, сегментная ножка преобразуется в *нефрогонотом* – эпителиальную выстилку выделительной системы и зачаток половой.

Периодом дифференцировки тканей и органов заканчивается личиночный период развития ланцетника, который длится примерно три месяца, и из личинки возникает половозрелое животное.

2. Развитие рыб

В процессе эволюции от кистеперых рыб произошли наземные позвоночные, так называемые стегоцефалы (ископаемые амфибии). Характерными представителями этих позвоночных среди современных животных являются акулловые и костистые рыбы.

В качестве примера рассмотрим развитие хрящевых рыб – селахий. Яйцеклетки у них *резкотелолецитальные*, со значительным содержанием желтка. Оплодотворение внутреннее с полиспермией (проникновением в яйцеклетку многих спермиев). Дробление *частичное неравномерное – дискоидальное*.

Дробление начинается появлением меридиональной борозды, которая разделяет зиготу на небольшом протяжении у анимального полюса. Образуется стадия двух бластомеров. Вторая борозда проходит перпендикулярно первой и так же, как первая, разделяет бластомеры лишь у анимального полюса. Затем возникают еще две меридиональные борозды, а позже – широтная, соответствующая экваториальной борозде зародыша ланцетника и амфибий. В дальнейшем происходит чередование меридиональных, широтных и тангенциальных борозд дробления. Образуется зародыш в форме *дискобластулы*, бластодерма, которой называется *бластодиском*, или *зародышевым диском*, а дно бластулы образованное слоем недробящегося желтка – *перибластом*. Между ними находится щелевидное пространство – *бластоцель*. Материал дискобластулы неоднороден. Часть его идет на образование окончательных органов – *зародышевый материал*, а часть на образование провизорных (временных) структур – *внезародышевый материал*.

Процесс гастрюляции совершается следующим образом. Начинается перемещение клеток к заднему краю бластодиска, который утолщается и начинает подворачиваться через собственный край, образуя два слоя клеток, или два листка, внутренний – энтодерму и наружный – эктодерму. Край бластодиска, чрез который осуществляется подворачивание клеточного материала, или *инвагинация*, называется *краевой зарубкой*. Она и является *бластопором*. Средняя часть краевой зарубки соответствует верхней, или спинной, губе, а боковые ее части – боковым губам бластопора. Полость впячивания, располагающаяся между внутренним листком бластодиска, или энтодермой, и нераздробленным желтком, соответствует полости первичной кишки. Энтодерма в своей средней части содержит клеточный материал хордальной пластинки, а по бокам – материал мезодермы, вначале сегментированной, а по краям краевой зарубки несегментиро-

ванной. Таким образом, мезодерма возникает путем *инвагинации*, к которой присоединяется *иммиграция*.

Вслед за гастрულიей совершается нейруляция, образуется вторичная кишка, происходит сегментация и дифференцировка мезодермы, причем спланхнотомы на сегменты не делятся. Внезародышевый материал развивается одновременно с развитием зародыша. Край внезародышевого материала, продвигающегося по поверхности желточной массы, называется *краем обрастания*. Он образован внезародышевой эктодермой, переходящей в зародышевую эктодерму, внезародышевой (желточной) энтодермой – продолжением кишечной энтодермы и внезародышевой мезодермой в промежутке между двумя первыми листками.

У костистых рыб желточная (внезародышевая) энтодерма в отличие от кишечной (зародышевой) возникает не путем инвагинации, а путем *деламинации*. Все три внезародышевых листка окружают массу желтка и образуют внезародышевый орган – *желточный мешок*.

Обособление зародышевого материала от внезародышевого происходит постепенно в процессе гастрულიи. Появляется так называемая туловищная складка в виде борозды, постепенно углубляющейся между зародышем и желточным мешком. Сначала эта складка возникает в передней части зародыша, потом распространяется в каудальном направлении. В результате отделения туловищной складкой зародыш остается связанным с желточным мешком только тонким тяжом. Здесь совершается переход кожной эктодермы во внезародышевую эктодерму, кишечной энтодермы в желточную энтодерму и зародышевой мезодермы – в желточную. Стенка желточного мешка подвергается дифференцировке и все входящие в него внезародышевые листки превращаются в провизорные (временно функционирующие) ткани: эктодерма – в поверхностный эпителий; энтодерма – в желточный эпителий и мезодерма – в мезенхиму. При этом мезодерма дифференцируется и дает начало сосудам и крови.

Основная функция желточного мешка – *трофическая*. Желточный эпителий выделяет фермент, разжижающий желток, который всасывается эпителием и попадает в густую сеть кровеносных сосудов и ими переносится в зародыш. Кроме трофической, желточный мешок несет *крово-творную* и *дыхательную* функции, а также играет роль приспособления, предохраняющего желток от растекания. Кроветворную функцию выполняет мезенхима, которая образует так называемые кровяные островки, выделяющие кровяные клетки, а дыхательную функцию – эктодермальный эпителий, напоминающий собой эпителий альвеол легкого.

Итак, *меробластическое* развитие при *резкотелолецитальном* типе яйцеклеток создало новый этап в развитии позвоночных (рыб), характерной особенностью которого является возникновение внезародышевого провизорного органа – желточного мешка.

3. Развитие амфибий

Современные низшие позвоночные – круглоротые, ганоидные рыбы, амфибии – произошли от древних бесчерепных животных. Этим группам животных свойственны общие черты развития. Из них развитие амфибий наиболее характерно. Оно совершается в воде. Оплодотворение внутреннее.

Развитие амфибий протекает более сложно по сравнению с развитием ланцетника. Яйцеклетки (икринки) амфибий *мезолецитальные*. Основная масса желтка находится на их вегетативном полюсе. На анимальном полюсе, более темном, сосредоточен пигмент, способствующий согреванию яйцеклетки, плавающей в воде. После оплодотворения непигментированная и пигментированная части цитоплазмы смещаются и вокруг места проникновения в яйцеклетку спермия образуется серый серп. В результате на анимальном полюсе определяется передний конец зародыша, на вегетативном – задний, а в месте расположения серого серпа – спинная сторона. Дробление яйцеклеток *полное неравномерное*. В конце дробления образуется бластула типа *амфибластулы*, а бластоцель вследствие утолщения бластодермы в области дна бластулы располагается ближе к анимальному полюсу.

Период гастрюляции происходит следующим образом: в области будущего дорсального конца зародыша, на границе анимального и вегетативного полушария, в области расположения серого серпа, точнее на месте вхождения спермия, появляется *серповидная бороздка*. Из нее в дальнейшем сформируется *спинная губа бластопора*. Затем материал дна бластулы погружается в бластоцель и образуется гастрюла. При этом процесс гастрюляции в основном совершается способом *эпиволии* (обрастание) и лишь отчасти *инвагинации*. По мере инвагинации клеточного материала в бластоцель образуются *боковые губы бластопора*. Затем бластопор приобретает кольцевидную форму и возникает *вентральная* (брюшная) *губа бластопора*. К моменту образования вентральной губы бластопора почти вся энтодерма инвагинирует и лишь незначительная ее часть находится на поверхности в центре бластопора. Бластомеры, располагающиеся в центральной части бластопора, очень богаты желтком и называются *желточной пробкой*.

В конце гастрюляции появляются все основные зачатки, которые расположены в определенном порядке, как и у низших рыб. Однако вычленение зачатков из стенки первичной кишки начинается раньше, чем у ланцетника. В начале гастрюляции, с образованием первичной кишки, мезодерма с хордой отделяется от первичной кишки. В результате этого боковая и вентральная стенки первичной кишки образуются зачатком кишечной энтодермы, а дорсальная стенка отсутствует. На месте последней

появляется широкая щель, прикрываемая **хордомезодермальной закладкой**, как плащом.

В ходе нейруляции возникают нервная трубка и ганглионарная пластинка. Последняя развивается из двух пластинок, которые вначале лежат по обеим сторонам от нервной пластинки, а при свертывании ее в трубку сливаются в одну. Из нервной трубки развивается **спинной** и **головной** мозг, а ганглионарная пластинка метамерно делится и дает начало **ганглиям** (нервные узлы). В образовании ганглионарной пластинки также заключается то новое, что не наблюдается у ланцетника. Наряду с преобразованием нервного зачатка края кишечной энтодермы смыкаются и возникает **вторичная кишка**, причем часть бластомеров как избыточный эмбриональный материал резорбируется (рассасывается) и используется в ходе развития.

Мезодерма расчленяется на сегменты и дифференцируется на **сомиты**, **сегментные ножки** и **спланхнотомы**. Центральная часть сомитов дифференцируется в мышечную пластинку – **миотом**, из которой впоследствии развивается поперечнополосатая мышечная ткань скелетного типа. Часть сомита, прилежащая к хорде и нервной трубке, дифференцируется в скелетный листок – **склеротом**, из которого развивается осевой скелет и скелет конечностей. Верхнебоковая часть сомита, которая прилегает к эктодерме, превращается в кожную пластинку – **дерматом**, образующий основу кожи.

Нефротомы участвуют в образовании канальцев почки, а спланхнотомы, расщепляясь на два листка – **париетальный** и **висцеральный**, образуют билатеральные целомические полости, которые затем сливаются во вторичную полость тела – **целом**. Висцеральный листок спланхнотома принимает участие в образовании стенки кишки, сердца, а париетальный – пристеночный листок серозных оболочек указанных полостей тела. Позже из мезодермы выделяются зачатки мезенхимы.

Таким образом, развитие амфибий усложняется. Это связано с более ранним обособлением зачатков мезодермы, хорды и кишечной энтодермы.

4. Развитие пресмыкающихся

Эмбриогенез амниот рассматривают на примере развития позвоночных животных трех классов: пресмыкающихся, птиц и млекопитающих. У амниот осеменение и оплодотворение внутреннее. Развитие же зародыша у большинства амниот (рептилии, птицы, низшие млекопитающие) совершается во внешней среде, что привело к возникновению скорлупы – оболочки, защищающей зародыш от высыхания.

Изучение особенностей развития амниот следует начать с изучения эмбриогенеза пресмыкающихся, поскольку от них в процессе эволюционного развития произошли птицы и млекопитающие. Это нашло отражение

в общности ряда стадий эмбрионального развития этих позвоночных животных, а также человека.

Дробление яйцеклетки у пресмыкающихся *неполное, дискоидальное*. Поскольку оплодотворение яйцеклетки происходит в верхней трети яйцевода, то дробление начинается во время движения яйцеклетки по яйцеводу и при откладывании яйца зародыш находится либо на стадии дискобластулы, либо на стадии ранней гастрюлы. У ряда пресмыкающихся, например у живородящей ящерицы и некоторых гадюк, яйца находятся в яйцеводе так долго, что в них формируется новый организм, который либо рождается, либо выходит из яйца сразу же после его откладывания.

Дискоидальное дробление приводит к возникновению *дискобластулы*. Крыша бластулы состоит из мелких клеток бластодермы, совокупность которых именуется бластодиском, а дно бластулы образовано нераздробленной массой желтка. Вследствие жизнедеятельности клеток бластодиска часть желтка под зародышевым диском резорбируется и образуется подзародышевая полость в виде щели между внешним и внутренним слоем бластодиска.

Первая фаза гастрюляции у пресмыкающихся состоит в том, что глубокие слои клеток бластодиска разрыхляются и отщепляются в подзародышевую полость, образуя внутренний зародышевый слой клеток, или энтодерму, а остальные клетки бластодиска развиваются в эктодерму. Таким образом, первая фаза гастрюляции осуществляется путем *деламинации*, к которой иногда присоединяется *иммиграция*. Этот способ отличается от гастрюляции амниот, и существенно изменился в процессе филогенеза амниот, поскольку он уже не осуществляется только путем инвагинации и перемещения клеточных комплексов. Процесс образования энтодермы у амниот сместился на более ранние сроки эмбрионального развития и происходит уже в процессе дробления. Такое изменение способа образования энтодермы является естественным результатом перехода к более совершенному типу развития зародыша и вызвано необходимостью ранней специализации энтодермы к резорбции свободных масс желтка.

При второй фазе гастрюляции у пресмыкающихся наблюдаются признаки более древней формы гастрюляции, которая свойственна отчасти низшим хордовым – бесчерепным, некоторым круглоротым, земноводным. После деламинации клеточного материала бластодиска и образования эктодермы и энтодермы у пресмыкающихся возникает двухслойный зародышевый щиток, или *первичная пластинка*.

Первичная пластинка прогибается, затем впячивается и образует гастральную полость, которая слепым концом направлена вперед, в промежуток между наружным и внутренним зародышевыми листками. Отверстие, через которое впячивается клеточный материал первичной пластинки эктодермального происхождения, является *бластопором*, а полость впячивания – *полостью первичной кишки*. Однако на первых порах полость

первичной кишки образована клетками наружного зародышевого листка, или эктодермы. Через дорсальную и боковые губы бластопора инвагинирует клеточный материал будущей хорды и мезодермы.

В процессе *инвагинации* первичной пластинки дно гастральной полости достигает энтодермы. Стенка дна гастральной полости постепенно истончается вследствие миграции клеток мезодермы, в связи с чем в дне *гастроцеля* и в слое клеток энтодермы возникают отверстия. Эти отверстия увеличиваются, и клеточная перегородка между энтодермой и гастральным впячиванием исчезает. Так возникает единая полость первичной кишки. Клетки энтодермы, размножаясь, вновь соединяются в единый пласт под клеточным материалом хорды и мезодермы. У пресмыкающихся, как и у земноводных, мезодерма разрастается между эктодермой и энтодермой, образуя характерные эмбриональные зачатки – *сомиты, нефротомы и спланхнотомы*.

Закладка осевых органов и других эмбриональных зачатков осуществляется в основном так же, как у других позвоночных. Образование кишечной трубки у пресмыкающихся во многом сходно с таковым у селяхий и костистых рыб в связи с наличием больших запасов желтка. Сворачивание слоя клеток энтодермы в кишечную трубку, образование желточного стебелька и разделение энтодермы на кишечную и желточную энтодерму происходит также при помощи туловищной складки. Но туловищная складка у зародышей пресмыкающихся является принципиально новым образованием, возникающим в процессе эволюции, в связи с развитием амниотической оболочки.

Провизорные органы у зародышей пресмыкающихся возникают так же, как у зародышей селяхий и костистых рыб. В связи с очень большим количеством желтка у них возникает *желточный мешок*. Образование желточного мешка у пресмыкающихся в отличие от рыб осуществляется значительно быстрее, и процесс обрастания желтка идет одновременно со всех сторон, тогда как у костистых рыб задний край бластодиска почти не принимает в этом участия. Если стенка желточного мешка у костистых рыб образована тремя зародышевыми листками, то у пресмыкающихся, в связи с развитием амниотической оболочки, эктодерма зародыша не принимает непосредственного участия в его образовании. Стенка желточного мешка у этих животных образована лишь внезародышевой мезодермой висцерального листка спланхнотомы и желточной энтодермой, т.е. двумя зародышевыми листками. У пресмыкающихся эктодерма и париетальный листок мезодермы образуют *серозную оболочку*, которая, располагаясь вокруг зародыша и его желточного мешка, предохраняет их от повреждений.

В процессе эмбриогенеза пресмыкающихся возникают три зародышевые оболочки: *амнион*, или водная оболочка, *серозная*, или наружная, оболочка и *аллантоис*, или мочевого мешок. Водная оболочка, или амнион, возникает в процессе эволюции впервые у пресмыкающихся. Поскольку

яйца пресмыкающихся не имеют белка, то развивающийся зародыш прилегал к плотным и упругим подскорлуповым оболочкам. Он лишен возможности, как это наблюдается у сельхих и костистых рыб, приподниматься над желтком в процессе обособления тела от околозародышевых частей бластодиска и погружается в разреженный желток. При этом зародыш пресмыкающихся прогибает слой клеток внезародышевой эктодермы, которая образует вокруг его тела складки, называемые **амниотическими складками**. Вначале в желток погружается передняя часть зародыша, а амниотические складки сходятся над ним и смыкаются.

Процесс смыкания амниотических складок распространяется постепенно на весь зародыш по мере его погружения в желток, в результате чего образуется **амниотическая полость**. Лишь на заднем конце зародыша амниотические складки не смыкаются и остается узкий **серозно-амниотический канал**, связывающий амниотическую полость с **серозной полостью**, т.е. пространством, ограниченным серозной оболочкой. Внешний листок эктодермы амниотической складки образует серозную оболочку, а внутренний – амниотическую оболочку.

Серозная и амниотическая оболочки пресмыкающихся состоят вначале лишь из эктодермы, а внезародышевая мезодерма, представленная париетальным листком спланхнотомы, врастает позднее между наружным и внутренним листками внезародышевой эктодермы амниотической складки. Клетки эктодермы амниотической оболочки продуцируют **амниотическую жидкость**, которая омывает зародыш.

У пресмыкающихся при обрастании серозной оболочкой желточного мешка образуется промежуток между его стенкой и серозной оболочкой, который называется **экзоцеломом** или **внезародышевым целомом**. В экзоцелом врастает третья зародышевая оболочка – аллантоис, или мочевого мешок. У пресмыкающихся аллантоис образуется путем выпячивания нижней, или брюшной, стенки задней кишки зародыша. Стенка этого колбасовидного выпячивания состоит из двух зародышевых листков: кишечной энтодермы, которую снаружи покрывает висцеральный листок мезодермы спланхнотомы. В мезодерме аллантоиса располагается густая сеть кровеносных сосудов, идущих от тела зародыша. Быстро разрастаясь в экзоцеломе, аллантоис подрастает к серозной оболочке, и его мезодерма срастается в местах контакта с мезодермой серозной оболочки. Впоследствии аллантоис заполняет все промежутки между серозной оболочкой, амнионом и желточным мешком. Аллантоис выполняет дыхательную и трофическую функции, переносит соли кальция. Основная функция аллантоиса – выделительная, поскольку в нем скапливаются конечные продукты обмена веществ в виде мочевого кислоты. В конце эмбрионального развития зародышевые оболочки редуцируются.

5. Развитие птиц

Развитие рептилий и птиц протекает довольно сходно. Наиболее изученным объектом в этом отношении является курица. Яйцеклетка у курицы *резкотелолецитального* типа, по количеству желтка – *полилецитальная*. Яйцеклетка (желток, как понимают его в быту) покрыта желточной оболочкой. После оплодотворения она окружается белковой оболочкой, подскорлуповыми пленками и скорлупой – продуктом секреции половых путей. В целом это яйцо. У тупого конца яйца подскорлуповые оболочки раздвоены. Такое место называется *воздушной камерой* яйца. В яйце яйцеклетка прикреплена к плотному наружному слою белка близ острого и тупого концов яйца с помощью двух шнуров уплотненного белка – *халаз*, или *градинок*.

Оплодотворение у курицы внутреннее, при этом наблюдается полиспермия. Строение зиготы не изучено. Дробление *частичное дискоидальное*. Оно происходит во время движения яйцеклетки в сторону клоаки. Первые три борозды дробления – радиальные (соответствуют меридиональным бороздам у дробящейся яйцеклетки ланцетника и амфибий), а последующие – широтные и тангенциальные. Затем наступает чередование борозд дробления. Дробление заканчивается образованием *дискобластулы*, которая содержит зародышевый диск, расположенный на поверхности желтка.

Зародышевый диск состоит из двух листков: наружного – *бластодиска* (гомолог бластодермы ланцетника и амфибий) и внутреннего – *перибласта*. Вместе с ядрами спермиев, не участвовавших в оплодотворении, часть ядер клеток перибласта превращается в *мероциты*, которые погружаются в желток и способствуют его разжижению. Под зародышевым диском возникает небольшая полость, заполненная жидкостью – *подзародышевая*, соответствующая бластоцелю бластулы ланцетника и амфибий.

После дробления начинается гастрюляция (первая фаза). При этом путем *деламинации* (расщепление через митоз) из бластодиска выделяется энтодерма. Частично к процессу деламинации присоединяется *иммиграция* (выселение с поверхности внутрь), которая быстро прекращается.

Бластодиск состоит из светлой зоны – *светлого поля* в центре и *темного поля* в виде кольца снаружи. Возникновение светлого и темного полей бластодиска обусловлено в первом рыхлым, а во втором плотным расположением клеток эктодермы. В светлом поле находится кишечная энтодерма, а в темном – желточная.

Первой фазой гастрюляции заканчивается период развития оплодотворенной яйцеклетки к моменту откладывания яйца. Яйцо заключает в себе зародыш. Поскольку температура окружающей среды ниже темпера-

туры тела курицы, в отложенном яйце процесс развития зародыша временно приостанавливается. При благоприятных условиях (насиживание, инкубация) зародыш продолжает развитие и вступает во вторую фазу гастрюляции, которая совершается в первые часы насиживания, или инкубации. В ходе этого процесса центральная часть светлого поля бластодиска утолщается и превращается в *зародышевый щиток* – материал, из которого развивается зародыш, а остальная часть светлого поля и темное поле превращаются во внезародышевый материал, который дает начало внезародышевым органам.

В зародышевом щитке различают передний, или головной, и задний, или хвостовой, концы. За счет размножения и перемещения клеточного материала зародышевого щитка образуется *первичная полоска* (от центра и до конца назад), передний (головной) конец которой утолщается – *первичный*, или *Гензена узелок*. В дальнейшем в узелке Гензена появляется углубление – *первичная ямка*, а в первичной полоске – *первичная бороздка*, являющаяся продолжением первичной ямки.

Метод маркировки показал, что первичная бороздка – сомкнутые боковые губы бластопора, а первичная ямка – его дорсальная губа. Впереди бластопора по средней линии располагается хордальная, а за ней нервная пластинка. По периферии зародышевого щитка, после образования названных выше закладок, возникает кожная эктодерма. Под ней располагается кишечная энтодерма, открытая в сторону желтка. Через переднюю губу бластопора (первичная ямка) погружается прехордальная пластинка, которая входит в состав кишечной энтодермы (зачаток головной кишки). Затем подворачивается хордальная пластинка и возникает хордальный, или головной, отросток (между нервной пластинкой и кишечной энтодермой). Материал первичной бороздки также подворачивается и образует мезодерму, которая, как у ланцетника и амфибий, сегментируется и дифференцируется. Спланхнотомы не сегментируются. Так образуется осевой комплекс зачатков.

Таким образом, гастрюляция у птиц (и у рептилий) совершается с образованием энтодермы путем деламинации, а не инвагинации (ланцетник, амфибии, рыбы). В отличие от рыб зародыш у птиц развивается не в краевом, а в центральном положении. Дальнейший процесс развития – органогенез – происходит примерно так же, как и у рыб.

Из внезародышевого материала (светлое и темное поле) возникает ряд внезародышевых органов. Это совершается следующим образом. Среди на границе зародыша и желтка появляется *туловищная складка*, одновременно с ней возникают складки противоположного направления над головной и хвостовой частями зародыша. Это *амниотические складки*.

Внезародышевый материал (энтодерма и висцеральный листок мезодермы) обрастает желток и образует **желточный мешок**. Амниотические складки (эктодерма и париетальный листок мезодермы) смыкаются и внутри образуют **амнион** – водную оболочку, а снаружи – серозную оболочку, или **серозу**, которая в дальнейшем примыкает к подскорлуповой оболочке. За счет вентральной стенки задней кишки, возникающей из клоаки (эктодерма) в виде выроста, развивается **аллантаис** (от греч. *allantoeidés* – колбасовидный), который состоит из эктодермы и висцерального листка мезодермы. Аллантаис быстро растет и срастается с серозой (париетальный листок образующей ее мезодермы). Амнион наполняется белковой жидкостью – продуктом жизнедеятельности его эпителия, возникающего из эктодермы путем дифференцировки, а мезодерма стенки амниона превращается в соединительную и неисчерченную мышечную ткань. Впервые амнион появляется у низших рептилий (ящерицы, змеи), у которых яйца лишены белковой оболочки, и желток с зародышевым диском вплотную прилегает к подскорлуповым оболочкам и скорлупе.

В желточном мешке энтодерма превращается в желточный эпителий, способствующий (ферментативно) резорбции желтка. Мезодерма стенки желточного мешка преобразуется в соединительную ткань; кровеносные сосуды и кровяные островки – очаг внезародышевого кроветворения. Желточный мешок – орган резорбции и транспортировки желтка в зародыш, а также провизорный орган кроветворения.

Сероза тоже преобразуется. Ее эктодерма превращается в эпителий, подобный альвеолярному, легочному, и в месте примыкания серозы к воздушной камере создаются условия для газообмена. Мезодерма серозы и аллантаиса превращается в соединительную ткань и сеть сосудов, связанных с зародышем. Отсюда аллантаис и сероза – орган дыхания зародыша. Кроме того, аллантаис – орган, соответствующий мочевому пузырю, или мешку, а вместе с серозой – примитивная плацента, способствующая резорбции белка, точнее белковой оболочки.

Таким образом, в ходе развития птиц (курицы) возникают внезародышевые провизорные органы, которые способствуют развитию зародыша, а к моменту вылупления цыпленка подвергаются обратному развитию и высыхают.

6. Развитие человека

В сравнении с животными эмбриогенез человека менее изучен. Особенно затруднено изучение ранних стадий развития человека. На основании исследований советских и зарубежных ученых были получены данные о процессе оплодотворения изолированной яйцеклетки человека и начальных моментах ее дробления, а также было установлено, что дробление яй-

цеклетки совершается в маточной трубе (яйцевом), затем на 6–7-й день начинается имплантация, которая завершается позже. Поздние стадии развития человека изучены более детально.

Рассматривая развитие ранних стадий человека, нельзя обойти вниманием данные итальянского ученого Д.Петруччи (1961), которому удалось вне матки оплодотворить яйцеклетку, 29 дней (в первом опыте) и 60 дней (во втором опыте) поддерживать жизнь и заснять на киноплёнку развивающийся зародыш человека. Важным достижением Петруччи является создание прибора, при помощи которого эмбриону и системе, в которую он был имплантирован, доставлялись питательные и энергетические вещества и обеспечивалось дыхание. Петруччи, сохраняя живым «искусственного» ребенка в течение 60 дней, преследовал цель получить индивидуально неспецифические зачатки жизненно важных органов – эндокринных желез, чтобы сделать попытку подсадить такие зачатки организму, страдающему гормональной недостаточностью.

Накопленные научные данные позволяют сделать вывод о том, что яйцеклетка у человека **вторичная изолецитальная**, оплодотворение в яйцевом по типу **полиспермии**, дробление, как и у всех плацентарных млекопитающих, **полное неравномерное**. В результате возникает форма, подобная **моруле**, которая в маточной трубе наполняется белковой жидкостью и превращается в **бластоцисту**. Бластоциста на 4-й день развития состоит из **трофобласта** снаружи и **эмбриобласта** (зародышевого узелка), примыкающего к трофобласту изнутри. Трофобласт у приматов и человека содержит два слоя: внутренний – **цитотрофобласт**, или **клеточный**, и наружный – **синцитиотрофобласт**, или **синцитиальный**.

Имплантация начинается на 7-й день и завершается через 40 часов. При этом отмечаются такие стадии имплантации, как стадия **адгезии** (прилипания) бластоцисты к **эндометрию** (слизистой оболочке матки) и стадия **инвазии** (внедрения) бластоцисты в эндометрий. Перед имплантацией бластоцисты функциональный слой эндометрия разрыхляется и под действием прогестерона обильно васкуляризируется (кровообращается). К этому времени дробление заканчивается и начинается **первая фаза гаструляции**, когда от зародышевого узелка путем **деламинации** отделяется энтодерма (на 7-й день). Оставшаяся часть материала зародышевого узелка путем раздвигания клеток белковой жидкостью (продукт всасывания извне) превращается в **амниотический пузырек**, а энтодерма разрастается по кривой, смыкается концами и образует **желточный пузырек (иммиграция)**.

После имплантации (с 9-го до 13–14-го дня) трофобласт плодного пузыря (бластоцисты) приобретает первичные ворсинки, состоящие из синцитио- и цитотрофобласта (без мезенхимы) и превращается в **хорион**.

Внутри плодного пузыря имеются амниотический и желточный пузырьки, окруженные тяжами внезародышевой мезодермы, между которыми находится белковая жидкость. Приблизительно к 13–14-му дню оба пузырька смыкаются и в месте соприкосновения образуют *зародышевый щиток*, при этом в области контакта амниотический пузырек образует зародышевую эктодерму, а желточный – зародышевую энтодерму. Одновременно участки тех же пузырьков, не участвовавшие в образовании зародышевого щитка, дают начало соответственно внезародышевой экто- и энтодерме.

На 15–17-й день внутриутробного развития наступает *вторая фаза гаструляции* с образованием *первичной полоски*, узелка Гензена. Этот процесс совершается в основном так же, как и у птиц и плацентарных млекопитающих. Расположение осевых зачатков у зародыша человека идентично наблюдаемому у названных животных. На 17-й день наступает период органогенеза. В периоде органогенеза выделяют *пресомитную* и *сомитную* стадии. *Пресомитная стадия* длится от 17-го до 20-го дня. Она характерна тем, что в дорсальной части мезодермы еще отсутствуют сегменты. На этой стадии зародыш вытягивается в длину и имеет грушевидную форму. Появляется туловищная складка, отделяющая внезародышевый материал от зародышевого. В возрасте 18 дней в области туловищной складки хорошо заметны кожная эктодерма, кишечная энтодерма и зародышевая мезодерма, которые переходят во внезародышевые органы.

Сомитная стадия начинается с 20-го и продолжается до 35-го дня. Со стороны первичной полоски продолжается образование мезодермы, которая сегментируется и дифференцируется. Ее дорсальные части – *сомиты* – образуют мезенхиму и скелетную мускулатуру. Количество сомитов достигает 43–44 пар (4 затылочных, 8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, 5 крестцовых и 8–10 копчиковых).

У 22-дневного зародыша наблюдается 7 пар сомитов. В средней части зародыша происходит *нейруляция* (смыкание краев нервного желобка), а в передней и задней частях зачатка нервной пластинки имеются *нейральные бухты*. В головном отделе около первого сомита выступает *глазная плакода* (зачаток хрусталика глаза).

У 25-дневного зародыша уже имеется 14 пар сомитов. На головном конце находятся верхне- и нижнечелюстной отростки, которые ограничивают первичный рот. Хорошо выступают гиоидная дуга, глазная и слуховая плакоды.

К 30-му дню количество сомитов достигает 30 пар и более. У 35-дневного зародыша их число равно 43–44 парам. Под передним мозгом находится *щечно-глоточная мембрана*. Ее прорыв приводит к соединению рта с передним отделом кишки. На месте слуховой плакоды образуется впадина, а потом слуховой пузырек.

На 40-й день происходит значительная дифференцировка головного отдела. Образуются зачатки верхних и нижних конечностей. К двум месяцам зародыш приобретает черты человека и достигает значительных размеров. К этому времени происходит формирование головы, туловища и конечностей.

Одновременно с развитием зародыша образуются и внезародышевые органы: **амнион**, **желточный мешок**, **аллантоис** и **хорион**. Зародышевые листки и их стенки дифференцируются и подобно тому, как это наблюдается у птиц и плацентарных млекопитающих, превращаются в провизорные ткани.

Образованию аллантоиса предшествует закладка **амниотической ножки** – тяжа внезародышевой мезодермы (позже мезенхимы) от задней части зародыша к хориону. В результате разрастания заднего конца крыши желточного мешка образуется вырост в виде трубки – **аллантоис**, который вырастает в амниотическую ножку. Желточный мешок (аналог этого органа у птиц и рептилий) и аллантоис быстро подвергаются обратному развитию, а мезенхима их стенки способствует образованию соответственно кровеносного аппарата и пупочных сосудов.

Амнион разрастается, охватывает остатки желточного мешка (точнее стебелька) и аллантоиса, образуя вместе с пупочными сосудами (две артерии и одна вена) **пупочный канатик**, который окружен амниотическим эпителием. Соединительнотканную основу пупочного канатика составляет студенистая соединительная ткань – **вартонов студень** – с особыми свойствами рыхлая волокнистая соединительная ткань, представляющая собой продукт дифференцировки внезародышевой мезенхимы.

Хорион к двум месяцам внутриутробного развития видоизменяется. На большей части его поверхности, обращенной в полость матки, ворсинки перестают образовываться и вскоре исчезают. На остальной части поверхности хориона (в виде диска), обращенной в сторону мышечной оболочки матки, ворсинки усиленно развиваются, ветвятся, причем в них, кроме эпителия и мезенхимы, имеются кровеносные сосуды (вторичные ворсинки). Хорион делится на **гладкий** и **ворсинчатый**. Ворсинчатый хорион вступает в тесный контакт со слизистой оболочкой матки и образует **гемохориальную плаценту**. В составе плаценты различают ворсинки **якорные**, прикрепляющие хориальную пластинку к тканям матки, **стволовые** и **конечные**, омываемые материнской кровью.

Плацента слагается из нескольких частей: **базальной** – основная часть отпадающей оболочки матки, расположенной между плодным пузырем и миометрием (мышечная оболочка); **капсулярной** – часть эндометрия между плодным пузырем и полостью матки; **париетальной** – ос-

тальная часть отпадающей оболочки матки, не имеющей контакта с плодным пузырем.

В базальной части плаценты цитотрофобласт хориона вступает в соприкосновение с так называемыми *децидуальными* клетками слизистой, богатыми гликогеном. Кроме того, в этом месте отмечают массивные скопления *фибриноида* – межклеточного аморфного вещества. Полагают, что цитотрофобласт и фибриноид содействуют устойчивому защитному равновесию в системе мать – плацента – плод.

Плацента выполняет трофическую, дыхательную, экскреторную, защитную, барьерную и эндокринную функции.

Таким образом, развитие человека имеет общие черты с эмбриогенезом представителей различных групп животных и особенно позвоночных. Общими являются и однообразные в принципе процессы эмбриогенеза, начиная от прогенеза и кончая органогенезом. Родство с приматами отчетливо выражено в характере плаценты (гемохориальной), чрезвычайно раннем и мощном развитии трофобласта и, наконец, в раннем обособлении внезародышевой мезодермы.

Наряду с общими чертами эмбрионального развития с животными у человека наблюдаются черты, типичные только для него. Это более раннее, чем у человекообразных обезьян, развитие внезародышевой мезодермы, более мощное развитие центральной нервной системы, несоответствие известному принципу зависимости размеров тела от длительности внутриутробного развития и, наконец, относительное функциональное несовершенство новорожденного, который непосредственно не способен к самостоятельному передвижению. Эта последняя особенность объясняется запаздыванием так называемой *миелинизации пирамидных путей*, проводящих нервные импульсы от коры головного мозга к скелетной мускулатуре.

ЛЕКЦИЯ 8

ОСОБЕННОСТИ ЭМБРИОГЕНЕЗА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

ПЛАН

1. Особенности развития анамний и амниот.
2. Провизорные органы.
3. Особенности эмбриогенеза млекопитающих.
4. Типы плаценты.

1. Особенности развития анамний и амниот

По особенностям эмбрионального развития хордовые животные подразделяются на две группы.

Анамнии – это группа первичноводных животных. К ним относятся низшие хордовые, начиная от ланцетника и включая класс земноводных животных. Эмбриогенез животных этих групп характеризуется следующими особенностями:

1. развитие эмбриона происходит в воде окружающей среды;
2. функцию дыхания, питания, выделения развивающегося зародыша обеспечивает водная окружающая среда;
3. внезародышевые оболочки – амнион и аллантоис не развиваются.

Амниоты – к этой группе относятся вторичноводные животные. Это класс пресмыкающихся, птиц и млекопитающих. В эмбриогенезе этих животных выделяют следующие особенности:

1. образуется внезародышевая оболочка – **амнион**;
2. развитие эмбриона происходит в водной среде, содержащейся в амниотической полости;
3. функции питания, выделения выполняет **аллантоис** – эмбриональный орган с обширными кровеносными сосудами.

Таким образом, эмбриогенез хордовых животных, относящихся к группам амниот и анамний, происходит в водной среде. Это свидетельствует о преемственности филогенетического развития всех хордовых.

2. Провизорные органы

Провизорные органы (внезародышевые) – это временные органы, которые функционируют только в эмбриональном периоде развития организмов. К ним относятся: **хорион**, **амнион**, **желточный мешок**, **аллантоис** и **серозная оболочка**.

Хорион. При формировании плаценты у млекопитающих со стороны плода участвуют *трофобласт* и *внезародышевая мезенхима*. А со стороны матери – функциональный *слой слизистой оболочки матки*. Трофобласт и внезародышевая мезенхима образуют *хорион*. Это происходит следующим образом: вначале трофобласт представляет собой полый пузырек из *одного слоя клеток*, в последующем клетки трофобласта начинают усиленно размножаться и поэтому трофобласт становится *многослойным*. Причем клетки наружных слоев сливаются друг с другом и образуют *симпласт* – этот слой называется *симпластическим трофобластом*; самый внутренний слой трофобласта сохраняет клеточное строение и называется *клеточным трофобластом (цитотрофобластом)*.

Параллельно с этим из эмбриобласта выселяются клетки – *внезародышевая мезенхима* и она покрывает внутреннюю поверхность цитотрофобласта. Эти три слоя вместе (симпластический и клеточный трофобласт, внезародышевая мезенхима) называются *хорионом* или *сосудистой оболочкой*.

В дальнейшем симпластический трофобласт по всему периметру хориона образует выросты – *первичные ворсинки хориона*. Они начинают выделять протеолитические ферменты, которые разрушают эпителий матки и через образовавшуюся брешь зародыш внедряется в толщу слизистой матки, т.е. происходит *имплантация*. Эпителий матки за зародышем восстанавливается и поэтому зародыш оказывается замурованным в толще слизистой матки.

Затем все три слоя хориона вместе образуют *вторичные ворсинки хориона*, которые проникают через стенки кровеносных сосудов слизистой матки и плавают в крови матери, т.е. начинается *плацентация* зародыша. В дальнейшем во вторичные ворсинки хориона вырастают сосуды плода, и они превращаются в *третичные ворсинки*. Кровь в сосудах плода в этих ворсинках и кровь матери не смешиваются, потому что между ними находится *плацентарный барьер*, который состоит из трофобласта, соединительной ткани и эндотелия сосудов плода.

Плацентарный барьер проницаем для воды, электролитов, питательных веществ и продуктов диссимилиации, а также для антигенов эритроцитов плода и антител материнского организма, токсических веществ и гормонов.

Амнион – образуется из *внезародышевой эктодермы* и *мезенхимы* (у птиц участвует еще и париетальный листок спланхнотомов). Функция амниона – создание благоприятной защитной водной среды вокруг зародыша.

Желточный мешок – образуется из *внезародышевой энтодермы* и *мезенхимы* (у птиц участвует еще и висцеральный листок спланхнотомов).

Основная функция желточного мешка – обеспечение питания зародыша. Кроме этого в нем образуются первые кровеносные сосуды, первые клетки крови и половые клетки – гонобласты.

Аллантоис («мочевой мешок») – это слепое выпячивание *энтодермы* в заднем отделе первичной кишки. Выполняет выделительную функцию, т.к. в нем накапливаются шлаки обменных процессов, происходящих у плода. У млекопитающих аллантоис является проводником пупочных сосудов плода и участвует при формировании эпителия мочевого пузыря.

Серозная оболочка – образуется из *внезародышевой эктодермы* и *париетального листка спланхнотомов*; имеется только у птиц. Основная функция – обеспечение дыхания зародыша, кроме того, выполняет защитную функцию.

У млекопитающих, в том числе и у человека, из провизорных органов хорошо выражены и активно функционируют хорион и амнион, а желточный мешок и аллантоис развиты плохо (рудиментарны). Серозная оболочка у млекопитающих вообще отсутствует.

3. Особенности эмбриогенеза млекопитающих

По особенностям эмбрионального развития млекопитающие подразделяются на три группы: *яйцекладущие* – низшие звери (утконос, ехидна); *сумчатые* (кенгуру, сумчатые куница, волк); и *плацентарные* – высшие млекопитающие с внутриутробным развитием плода. Особенности эмбрионального периода развития разных групп млекопитающих представлены в таблице 4.

Отличительными особенностями эмбриогенеза сумчатых животных является формирование *трофобласта* из внезародышевых клеток на стадии целобластулы. Трофобласт выполняет трофическую функцию, т.к. контактирует со слизистой оболочкой матки. Кроме того, у некоторых сумчатых животных образуется *полуплацента*, в состав которой входит *хорион* – ворсинчатая оболочка, связанная с материнским телом и выполняющая трофическую и дыхательную функции.

Отличительными особенностями эмбриогенеза плацентарных животных является образование нового внезародышевого органа – *плаценты* (placenta – «лепёшка»), или детского места. У приматов, насекомоядных и рукокрылых млекопитающих серозная оболочка не образуется. Поэтому плаценте образуют трофобласт и его производные – *хорион* и *аллантоис*.

Хорион является аналогом серозной оболочки, входит в состав плаценты и выполняет трофическую, дыхательную, выделительную, защитную функции. Ворсинки хориона разветвленные, что значительно увеличивает поверхность соприкосновения. Аллантоис у плацентарных млекопитающих не является мочевым мешком и функцию выделения выполняет плацента.

Особенности эмбриогенеза млекопитающих

Особенности эмбриогенеза	Яйцекладущие	Сумчатые	Плацентарные
Яйцеклетка: по количеству желтка по располож. желтка	полилецитальная телолецитальная	мезолецитальная телолецитальная	олиголецитальная изолецитальная
Дробление	неполное, дискоидальное (меробластическое)	неполное, дискоидальное (до 10-12 бластомеров), затем полное, неравномерное (голоб- ластическое)	полное, неравномерное (голобластическое)
Бластула	дискобластула	целобластула	морула
Гаструла: способ образования	деламинация (расслоение)	деламинация + иммиграция (вселение)	деламинация
Мезодерма: способ образования	эктодермальный	эктодермальный	эктодермальный
Внезародышевые оболочки и органы	амнион, аллантоис, серозная оболочка, желточный мешок	амнион, аллантоис, серозная оболочка, желточный мешок	амнион, аллантоис, желточный мешок, хорион, плацента

4. Типы плаценты

По характеру строения и взаимоотношений между ворсинками хориона и тканями слизистой оболочки матки у млекопитающих выделяют четыре типа плаценты (рис. 10).

Эпителиохориальная (полуплацента) – ворсинки хориона входят в углубления (крипты) слизистой оболочки матки и лишь соприкасаются с её эпителием. Питательные вещества и кислород для развивающегося зародыша поступают из маточного молочка, которое секретируют маточные железы слизистой оболочки матки. При родах ворсинки хориона вытягиваются из крипт и слизистая оболочка не разрушается. Такой тип плаценты характерен для некоторых сумчатых (с. барсук) и плацентарных млекопитающих (свинья, лошадь, верблюд, бегемот, дельфин, кит).

Десмохориальная (соединительнотканнохориальная) – ворсинки хориона проникают в слизистую оболочку матки, разрушают эпителий и контактируют с рыхлой соединительной тканью эндометрия, располагаясь ближе к кровеносному руслу. При этом связь с материнским организмом тоже не очень тесная, как и при эпителиохориальной плаценте, но поверхность хориона при этом увеличивается. При родах на поверхности слизистой остаются участки без эпителия, которые в последствии регенерируют. Этот тип плаценты встречается у жвачных парнокопытных животных (корова, овца).

Эндотелиохориальная (вазохориальная) – ворсинки хориона разрушают эпителий, рыхлую соединительную ткань слизистой оболочки матки, прорастают в стенку сосудов матери и контактируют с их внутренней стенкой – эндотелием. При таком типе плаценты зародыш лучше обеспечивается питательными веществами и кислородом. Но при этом величина плаценты значительно уменьшается. При родах происходит отторжение части тканей стенки матки и возникает небольшое кровотечение. В последствии слизистая оболочка матки быстро регенерирует. Такой тип плаценты характерен для хищных млекопитающих (кошачьи, псовые, кунцеобразные) и ластоногих (тюлени, моржи).

Гемохориальная (haima – кровь) – ворсинки хориона проходят через эпителий матки, полностью разрушают стенки кровеносных сосудов (на их месте в дальнейшем образуются кровяные лакуны) и омываются кровью матери. Питание зародыша происходит путем осмоса (через стенку ворсинок хориона) из крови матери. При родах разрушается вся отпадающая оболочка слизистой матки и возникает сильное кровотечение. Регенерация длительная, так как дефект стенки матки значительный. Различают два вида гемохориальной плаценты – **ворсинковую** и **лабиринтную**.

Ворсинковая – ворсинки хориона сильно ветвятся, что приводит к значительному увеличению его поверхности. Такой вид плаценты у приматов и человека.

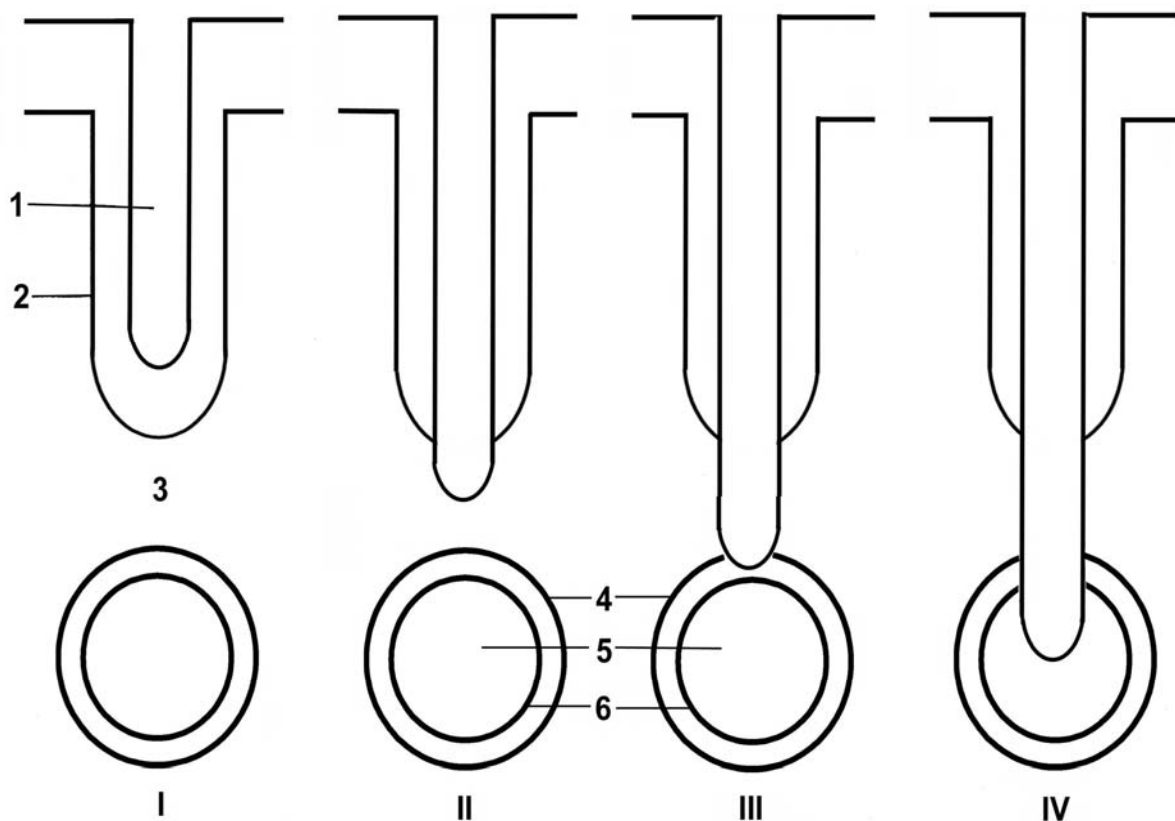


Рис. 10. Типы плацент (Ю.П.Антипчук, 1983):

I – эпителиохориальная; II – десмохориальная; III – эндотелиохориальная; IV – гемохориальная; 1 – ворсинка хориона; 2 – эпителий маточной крипты; 3 – соединительная ткань слизистой оболочки матки; 4 – стенка кровеносной сосудистой системы слизистой оболочки матки; 5 – просвет кровеносной системы; 6 – эндотелий кровеносной системы

Лабиринтная – контакт трофобласта с кровью матери достигается за счет возникновения разветвленных впячиваний трофобласта, которые сливаются в сложный лабиринт каналов. Этот вид плаценты характерен для насекомоядных млекопитающих (крот, ёж, выхухоль), рукокрылых (летучие мыши), грызунов (крыса, бобр), зайцеобразных (кролик).

В зависимости от формы и характера распределения ворсинок хориона различают четыре типа плаценты.

Диффузный – почти вся поверхность плодного пузыря равномерно (диффузно) покрыта ворсинками. Хорион всей своей поверхностью прилегает к стенке матки (у свиньи).

Котиледонный – ворсинки хориона собраны в группы – **котиледоны**. Между ними поверхность плодного пузыря не имеет ворсинок (у жвачных).

Поясный – хорион с разветвленными ворсинками имеет форму широкого пояса, который охватывает плодный пузырь (у хищных).

Дискоидальный – участок ворсинчатого хориона имеет форму диска (у павианов, человекообразных обезьян, человека).

Плацента выполняет следующие функции.

1. **Трофическую** – обеспечивает питание плода.
2. **Дыхательную** – способствует обогащению приносимой в лакуны крови кислородом, который вследствие разницы парциальных давлений проникает через хориальный эпителий в кровь зародыша.
3. **Экскреторную** – обеспечивает выделение в кровь матери продуктов обмена веществ, накапливаемых в крови зародыша и приносимых пупочными артериями и ворсинками хориона.
4. **Защитную** – осуществляет иммунологическую защиту, предохраняет тело зародыша от проникновения в него различных агентов.
5. **Барьерную** – исключает проникновение в плод вредных веществ.
6. **Эндокринную** – образует женские половые гормоны, которые компенсируют пониженную функцию эндокринных желез во второй половине беременности.

ЛЕКЦИЯ 9

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМОВ

ПЛАН

1. Онтогенез. Характеристика периодов онтогенеза.
2. Жизненные циклы организмов.
3. Соотношение понятий жизненного цикла и онтогенеза.
4. Критические периоды развития организмов.
5. Общебиологические законы индивидуального развития организмов.

1. Онтогенез. Характеристика периодов онтогенеза

Онтогенез (от греч. *óntos* – сущее) или **индивидуальное развитие** – развитие особи с момента образования зиготы или другого зачатка до естественного завершения её жизненного цикла (до смерти или прекращения существования в прежнем качестве). С генетической точки зрения онтогенез – процесс развертывания, реализации наследственной информации, заложенной в зародышевых клетках.

Онтогенез является неотъемлемым свойством любой особи, не зависящим от ее систематической принадлежности. Без возникновения онтогенеза эволюция жизни была бы невысказима. Индивидуальное развитие организмов тесно связано с историческим развитием – **филогенезом** (от греч. *phyle* – племя).

Онтогенез особей различных видов неодинаков по продолжительности, темпам и характеру дифференцировок. У многоклеточных животных и человека началу онтогенеза предшествует период **проэмбрионального** (предзародышевого) развития – **прогенез**. В этот период образуются половые клетки, происходит процесс оплодотворения и образования зиготы.

В онтогенезе выделяют два периода – **эмбриональный (пренатальный)** и **постэмбриональный (постнатальный)**. У животных обычно дифференцировками богат эмбриональный период, а у растений – постэмбриональный. Каждый из этих периодов онтогенеза в свою очередь может быть подразделен на последовательные качественные этапы.

Эмбриональный период характеризуется развитием зародыша во внешней среде или в половых путях материнского организма и быстрыми процессами формообразования. В результате этих процессов в короткий срок появляется многоклеточный организм.

В эмбриональном развитии человека выделяют три периода – **начальный, зародышевый, плодный (фетальный)**.

Начальный период охватывает первую неделю эмбрионального развития. Он начинается с момента оплодотворения и продолжается до имплантации зародыша в слизистую оболочку матки.

Зародышевый период у человека начинается от момента имплантации до завершения процесса органогенеза (2–8 неделя). Этот период характеризуется процессами органогенеза, специфическими особенностями характера питания – **гистиотрофным** питанием, когда зародыш питается секретом маточных желез и продуктами распада тканей слизистой оболочки матки. В этом периоде развития в течение продолжительного времени отсутствует плацентарное кровообращение, а также приобретаются характерные черты, свойственные зародышу человека.

Плодный, или фетальный период эмбрионального развития человека начинается с 9-й недели после оплодотворения и продолжается до рождения. Для этого периода характерны усиленный рост, бурные формообразовательные процессы, специфические особенности характера питания – **гемотрофное** питание, которое возникает в связи с функционированием плацентарного кровообращения. Характеристика периодов эмбрионального развития человека представлена в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика периодов эмбрионального развития человека

Период	Продолжительность периода	Критические события	Другие важные события
Начальный	1-я неделя	Оплодотворение	—
Зародышевый	2–8-я неделя	Образование первичной полоски	Органогенез
Плодный	9-я неделя – до рождения	Плацентация	Появление сердцебиения (21-й день) у человека

Постэмбриональный период у человека и млекопитающих животных начинается с момента рождения, выхода из зародышевых оболочек до завершения жизни. У яйцекладущих животных этот период начинается с момента выхода молодой особи из яйцевых оболочек; у растений – с момента появления первичного корешка.

Переход к взрослому организму может осуществляться прямым и непрямым путем. В связи с этим различают три типа онтогенеза: **личиночный**, **неличночный** и **внутриутробный**.

Личиночный, или **непрямой** тип развития характерен для многих кишечнополостных, червей, моллюсков, ракообразных, насекомых, ланцетника, двоякодышащих и некоторых костистых рыб, амфибий. Этот тип развития отличается наличием личиночных стадий. После выхода из яйца

личинки ведут активный образ жизни и сами добывают пищу. Личинки не похожи на родительскую форму – они гораздо проще устроены, имеют провизорные органы, которые в последствие резорбируются (рассасываются) и у взрослой особи не наблюдаются.

Непрямое развитие организмов связано с тем, что для полного развития и формирования особи в яйце недостаточно питательных веществ. Переход личинки к самостоятельному питанию обеспечивает дальнейшее развитие организма. Иногда вышедшая из яйца личинка вовсе не питается. Это происходит в том случае, если взрослая родительская форма ведет сидячий образ жизни. В этом случае свободноживущая личинка способствует расселению вида. Такой способ расселения встречается у кишечнополостных, губок, мшанок, асцидий, паразитических ракообразных.

Дальнейшее превращение – **метаморфоз** – личинки во взрослую особь может осуществляться по типу **полного превращения**, при котором личинка резко отличается от взрослой особи и проходит ряд стадий развития, из которых основной является стадия куколки (бабочка). Или же развитие происходит без стадии куколки – по типу **неполного превращения**, а сама личинка похожа на взрослое животное, но меньших размеров (кузнечик, саранча).

Неличиночный (прямой) тип развития характеризуется тем, что появляется организм, похожий на взрослую родительскую форму, но отличающимся от неё меньшими размерами и не вполне развитым половым аппаратом. У таких форм животных (рыбы, рептилии, птицы, яйцекладущие млекопитающие, головоногие моллюски, кишечнополостные) все органы формируются в эмбриональный период развития, а в постэмбриональный происходит рост, половое созревание и дифференцировка функций. Прямое развитие связано с большим запасом желтка в яйцеклетке и наличием защитных приспособлений для развивающегося зародыша, или с развитием зародыша в материнском организме.

Внутриутробный (прямой) – наиболее поздний в филогенетическом отношении тип развития. Он характерен для высших млекопитающих и человека, у которых яйцеклетки бедны желтком и развитие зародыша происходит в матке материнского организма. В этом случае образуются провизорные внезародышевые органы, важнейшим из которых является плацента.

2. Жизненные циклы организмов

Жизненный цикл, или **цикл развития**, складывается из последовательных фаз (которые часто называют стадиями), отмечающих важнейшие, узловое состояния организма – **зарождение**, **развитие** и **размножение**.

В жизненных циклах организмов, размножающихся половым способом, выделяют две фазы – **гаплоидную** и **диплоидную**. Относительная про-

должительность этих фаз варьируется у представителей различных групп живых организмов. Так, у простейших и грибов преобладает гаплоидная фаза, а у высших растений и животных – диплоидная.

Удлинение диплофазы в ходе эволюции объясняется преимуществами диплоидного состояния перед гаплоидным. Благодаря гетерозиготности и рецессивности в диплоидном состоянии сохраняются и накапливаются разнообразные аллели. Это повышает объем генетической информации в генофондах популяций и видов, ведет к образованию резерва наследственной изменчивости, что перспективно для дальнейшей эволюции. В то же время у гетерозигот вредные рецессивные аллели не оказывают влияния на развитие фенотипа и не снижают жизнеспособности организмов.

Жизненные циклы бывают *простыми* и *сложными*. Сложные состоят из простых циклов, которые в этом случае оказываются незамкнутыми звеньями сложного цикла.

Чередование поколений свойственно почти всем эволюционно продвинутым водорослям и всем высшим растениям. Обобщенная схема жизненного цикла растения, у которого наблюдается чередование поколений, представлена на рис. 11.

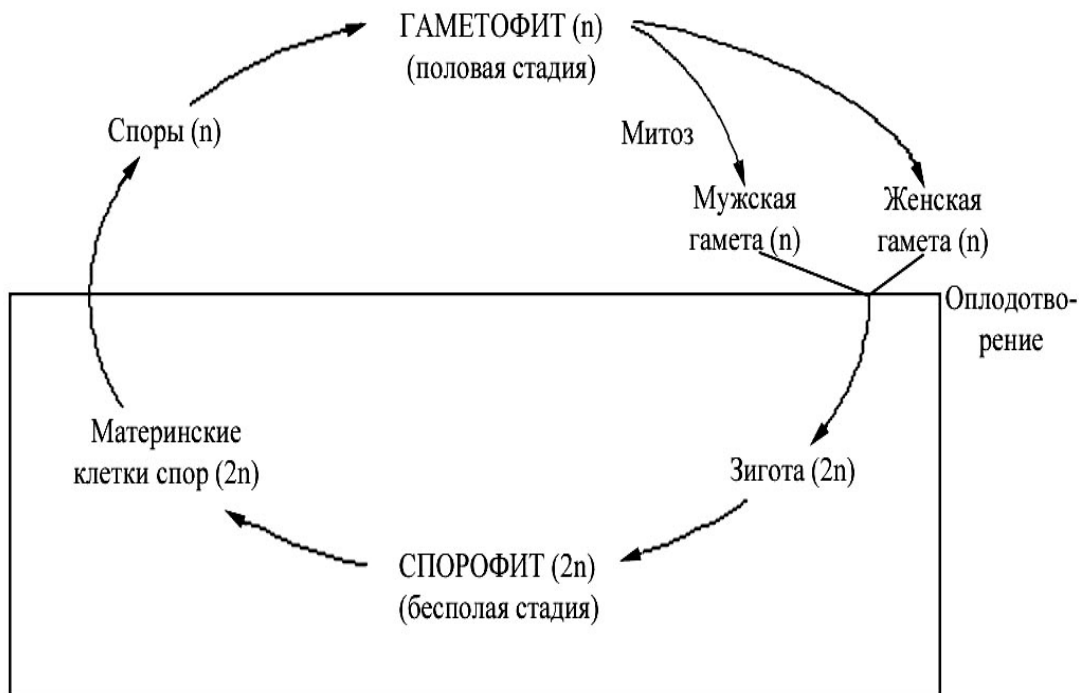


Рис. 11. Обобщенная схема жизненного цикла растения, у которого наблюдается чередование поколений

Примером растения с простым циклом может быть одноклеточная зеленая водоросль хлорелла, которая размножается только спорами. Развитие хлореллы начинается с автоспор. Они еще внутри оболочки материнской клетки одеваются собственными оболочками, становясь полностью подобными взрослому растению.

Молодые хлореллы растут, достигают зрелости и становятся органом спорогенеза – *вместилищем* спор. В материнской клетке возникает 4–8 автоспор – дочерних хлорелл. В результате, жизненный цикл хлореллы представляется как последовательность трех узловых фаз: *автоспора* → *вегетирующее растение* → *репродуктивная клетка* (вместилище) → *автоспора* и т.д.

Таким образом, простой жизненный цикл при размножении спорами имеет последовательность всего трех узловых фаз: 1 – одноклеточный зачаток как начальная фаза растения, 2 – взрослый организм одно- или многоклеточный, 3 – материнская (репродуктивная) клетка зачатка. После третьей фазы течение жизни приводит снова к фазе одноклеточного зачатка.

Такие простые жизненные циклы для растений не характерны. В подавляющем большинстве групп растений наблюдаются сложные жизненные циклы. Они обычно включают два, иногда три простых цикла. Кроме того, в сложных циклах (при половом размножении) обязательно имеются 1–2 обособленные *фазы гаметы* и *зиготы*.

Например, равноспоровый папоротник в природе представлен двумя формами особей – собственно папоротник и заросток папоротника. Заросток папоротника (маленькие зеленые пластинки, едва заметные на почве) является непосредственным потомством крупных перистолистных особей папоротника. Он недолговечен, но успевает дать начало жизни единственной крупнолиственной особи. В результате наблюдается чередование поколений: папоротник → заросток → папоротник.

Папоротник, размножающийся спорами, называется *спорофит* (бесполая генерация), а заросток размножается гаметами и называется *гаметофит* (половая генерация). Гаметофит и спорофит определяются только по способу размножения особи. Раздельное существование спорофита и гаметофита невозможно, и они относятся только к растениям со строгим чередованием поколений.

У голосеменных растений женский гаметофит – многоклеточный гаплоидный эндосперм с двумя (у сосны) или несколькими (у других голосеменных) архегониями.

У покрытосеменных растений женский гаметофит обычно редуцирован до семи клеток, архегониев не имеет и называется зародышевым

мешком. Зародышевый мешок, гомологичный заростку, микроскопически мал и находится в глубине цветка.

Мужской гаметофит семенных растений развивается из микроспоры и представляет собой пыльцевое зерно (пыльцу), прорастающее в пыльцевую трубку с образованием двух спермиев. Жизненный цикл цветкового растения представлен на рис. 12.

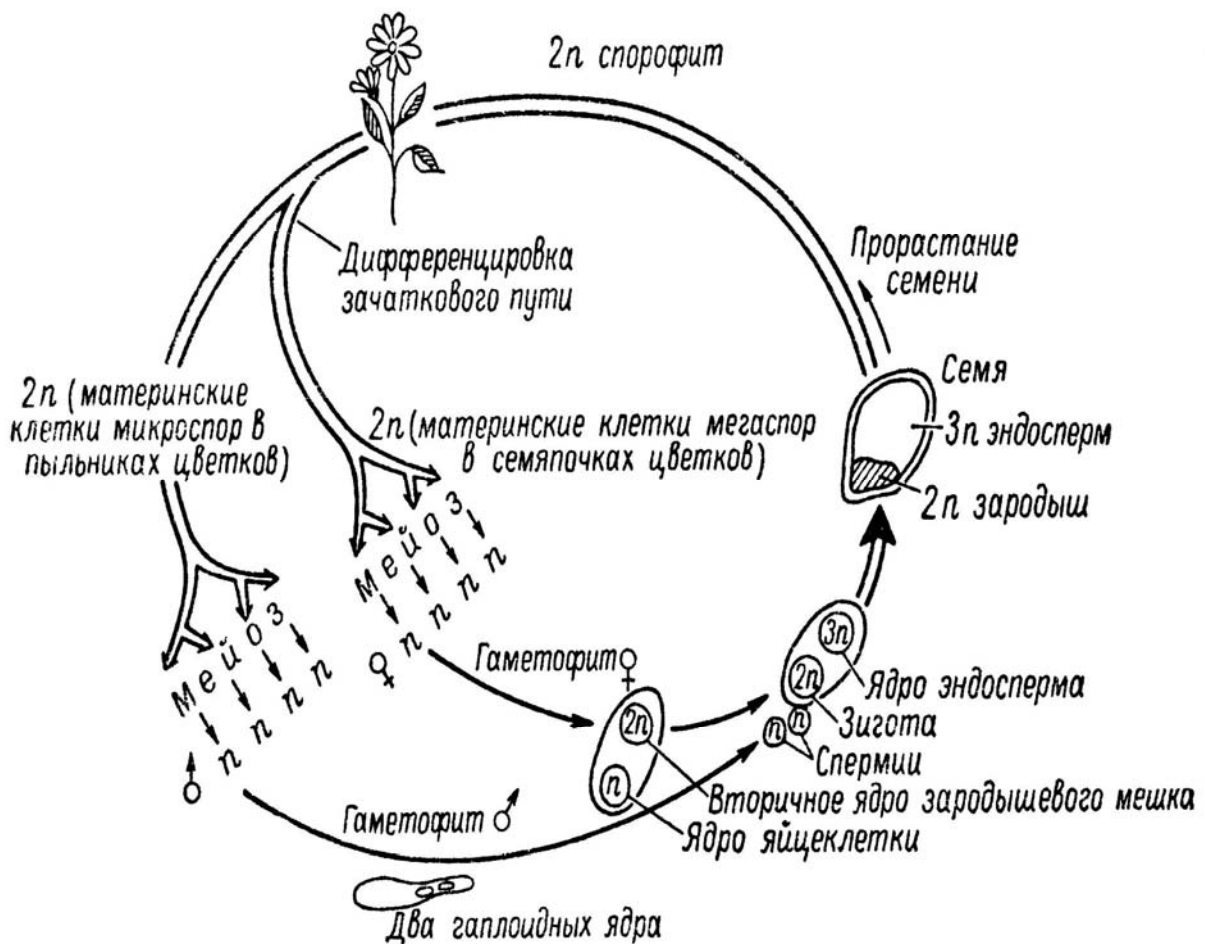


Рис. 12. Жизненный цикл цветкового растения

Жизненные циклы значительно усложняются, если половое размножение чередуется с партеногенетическим и бесполом. Существуют гаплодиплоидные организмы, у которых один пол находится всегда только в гаплофазе, а другой как в дипло-, так и в гаплофазе. К таким организмам относится медоносная пчела (рис. 13).

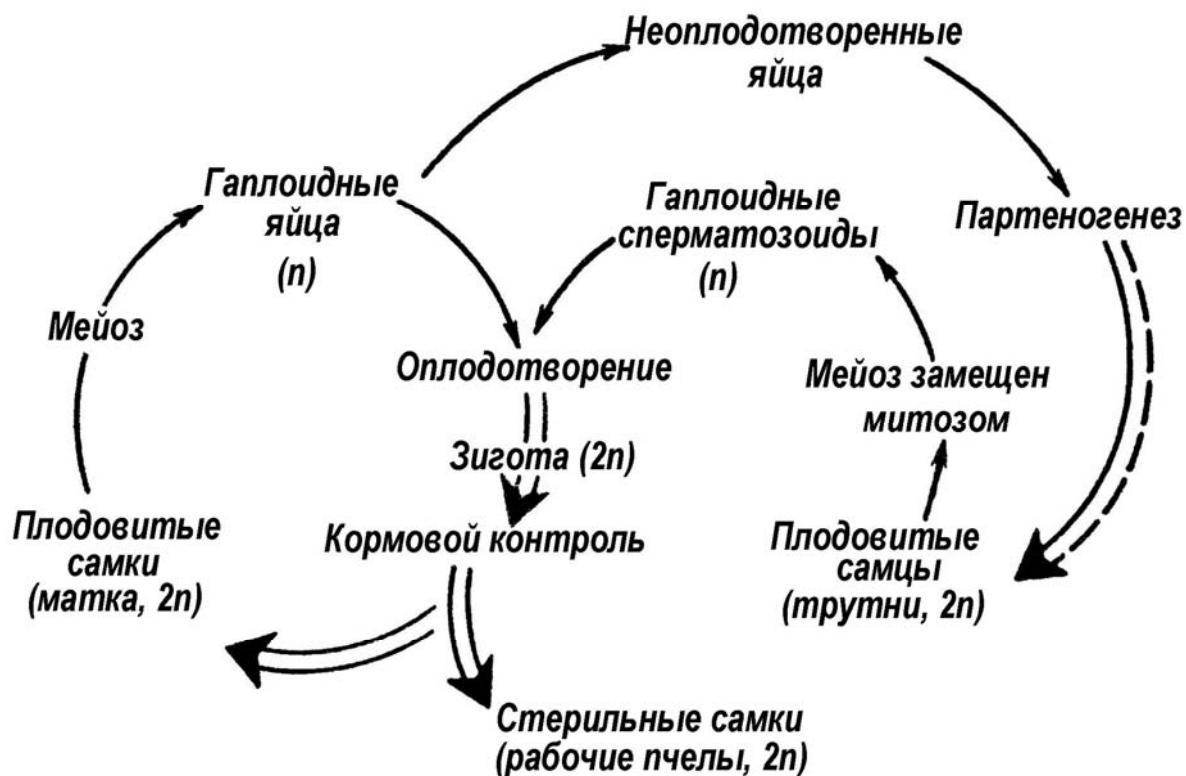


Рис. 13. Жизненный цикл пчелы

Соматические клетки матки пчелиной семьи диплоидны, и гаплофаза представлена у нее только гаметой. У рабочей пчелы яичники редуцированы, и гаплофаза в ее жизненном цикле отсутствует. Трутни развиваются партеногенетически из неоплодотворенных яиц и имеют гаплоидный набор хромосом. В силу замены мейоза митозом в гаметогенезе трутней их сперматозоиды оказываются также гаплоидными. Следовательно, трутни существуют только в гаплофазе.

Особенно широкой изменчивостью жизненных циклов отличаются грибы (рис. 14). В их жизненном цикле четко выражены три ядерные фазы – гаплоидная, диплоидная и дикарион.

Дикарион найден у *Ascomyces* и *Basidiomycetes*, у последних он составляет большую часть цикла.

Гаплоидное состояние у *Basidiomycetes* является переходным, а диплоидное существует только как зигота.

У грибов и водорослей соотношение продолжительности гаплофазы и диплофазы меняется, поэтому наблюдаются разные промежуточные варианты жизненных циклов.

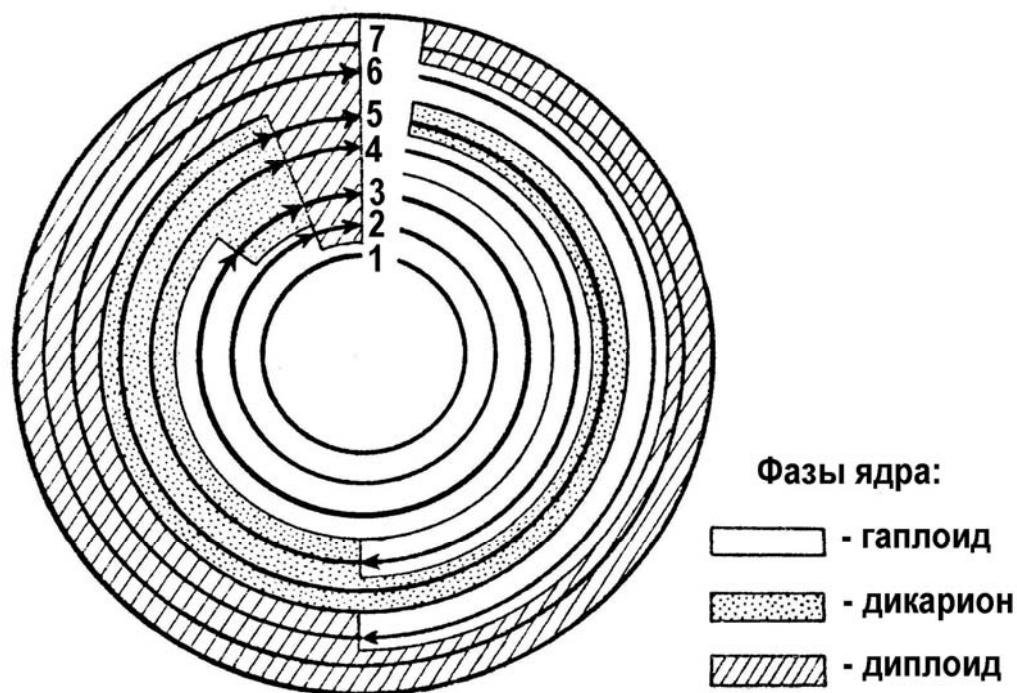


Рис. 14. Схема основных жизненных циклов у грибов (изменения в ядерной фазе указаны различной штриховкой, стрелками показано направление развития)

3. Соотношение понятий жизненного цикла и онтогенеза

В настоящее время нет единого мнения о соотношении понятий жизненного цикла и онтогенеза. Одни исследователи выделяют два разных процесса: связь поколений и индивидуальное развитие. Другие видят только единственный многогранный онтогенез и его незначительную часть – цикл развития. Третьи различают цикло- и онтогенез как два разных и самостоятельных процесса. Последнее мнение широко распространено и наиболее соответствует природе.

Онтогенез и жизненный цикл, например, у растений обычно начинаются либо со споры, либо с зиготы, и вплоть до состояния зрелого организма совпадают по направлению развития. При этом жизненный цикл состоит лишь из некоторых фаз на пути развития от зарождения организма до создания им зачатка такого же потомка – дочернего, внучатого либо еще более далекого.

Онтогенез продолжается вплоть до естественного исчезновения организма: то ли от смерти, то ли от перехода в дочерние растения (деление одноклеточного). Жизненному циклу, согласно его определению, понятие смерти чуждо. Он только замыкается, связывая настоящее (материнский организм) с будущим (первый из потомков, подобных материнскому организму).

Онтогенез не цикличен, его конец никогда не смыкается с началом. Онтогенез – это развитие только одного растения или животного и нахо-

дящихся в физиологической связи с ним многих зачатков либо зародышей дочерних растений или животных.

Жизненный цикл включает в себя и самовоспроизведение, и генетическую связь родителя с потомством. Он также включает продолжение жизни не только индивида, но и вида: жизнь передается эстафетой от организма к организму. Таким образом, жизненный цикл представляется путем, совершаемым жизнью от поколения к поколению.

Если границы онтогенеза – от зачатка до смерти, то границы цикла – от зачатка до такого же зачатка потомка, что захватывает несколько последовательных частей разных онтогенезов. При чередовании поколений в один цикл входят этапы развития двух и трех последовательных потомков, каждый из которых имеет свой онтогенез.

Таким образом, понятия «онтогенез» и «жизненный цикл вида» следует различать как процессы, протекающие на *разных биологических уровнях* – организменном, или индивидуальном, и видовом.

В процессе онтогенеза осуществляются *жизненные задачи особи*: рост, развитие, питание, размножение. А в процессе *жизненного цикла* осуществляются *жизненные задачи вида*: самосохранение, расселение, воспроизведение, панмиксис (у видов с половым размножением).

Нередко наблюдается специализация различных типов онтогенезов в составе жизненного цикла по выполнению биологических функций вида. Например, у животных разные функции вида выполняют особи полового и бесполого поколений, самцы и самки, крылатые и бескрылые особи (у насекомых с крыловым диморфизмом), особи поколений, развивающихся в разных экологических условиях.

Соотношение понятий онтогенеза и жизненного цикла отражено в таблице 6.

Таблица 6

Соотношение понятий онтогенеза и жизненного цикла

Уровни организации живых систем	Биологические функции	Развитие
Организм	Питание, дыхание, выделение, размножение, самозащита, способность к изменчивости	Онтогенез – индивидуальное развитие
Вид	Самосохранение, воспроизведение, расселение, панмиксис, способность к эволюции	Жизненный цикл – циклическое развитие вида, включающее сопряженные онтогенезы
Биоценоз	Самовоспроизводство, продуктивность, круговорот веществ и энергии, способность к сукцессиям	Циклическое развитие сообществ, включающее сопряженные жизненные циклы видов

4. Критические периоды развития организмов

Критические периоды характеризуются наибольшей скоростью развития организма, поэтому он становится более чувствительным к различным вредным воздействиям. Внешние факторы, к которым особенно велика чувствительность в эти периоды, могут ускорять, замедлять или приостанавливать развитие организма.

В 1960 г. эмбриолог П.Г.Светлов предложил оригинальную гипотезу критических периодов. Он различал три группы воздействий внешней среды:

- 1 – *повреждающие* воздействия, приводящие к смерти или патологии;
- 2 – *модифицирующие* воздействия, вызывающие отклонения не патологического характера (морфозы или мутации);
- 3 – *закономерное* действие среды, обеспечивающее нормальное развитие организма.

Эти воздействия (наличие или недостаток кислорода, питание, температура и т.д.) явно не наблюдаются, но представляют большой интерес, так как влияют на последующую устойчивость организма и его нормальное развитие.

Критические периоды онтогенеза связаны со следующими событиями.

1. В эти периоды происходит включение в действие определенной новой части наследственной информации, которая обеспечивает развитие организма на следующем этапе.

2. В результате детерминации организм вступает в новый этап развития.

3. Происходит смена типа питания, и в связи с этим интенсифицируется обмен веществ.

4. Временно снижается регуляторная деятельность развивающегося организма.

5. Временно замедляется рост структур организма, возрастает его энтропия.

Все критические периоды можно разделить на несколько видов.

1. Периоды, критические *для всего организма*, когда вредные воздействия могут привести к гибели зародыша. Наиболее частая гибель зародыша происходит в первый лунный месяц эмбриогенеза.

2. *Частные* критические периоды – различные для каждого органа и ткани.

3. Критические периоды *для клетки*.

4. Возможны критические периоды *для отдельных органелл* клетки.

Для организма в целом критическими периодами являются следующие события.

1. Развитие половых клеток – *прогенез*. Половые клетки во время размножения могут быть подвержены самым разнообразным мутациям.

2. **Оплодотворение.** В этот период происходит сегрегация цитоплазмы и активируются обменные процессы, происходят ранние детерминация и дифференцировка, которые чувствительны к различным воздействиям.

3. **Гастрюляция.** На этой стадии развития происходит образование стадиоспецифических и тканеспецифических антигенов.

4. **Имплантация,** при которой происходит смена типов питания зародыша (6–7 сутки).

5. **Плацентация.** Характеризуется также сменой типа питания и образованием органоспецифических антигенов (конец 2-й недели беременности).

6. Развитие осевых зачатков – **нотогенез, гистогенез и органогенез.** Вредные факторы среды в это время могут вызывать различные аномалии развития. В дальнейшем для каждого органа определяются свои критические периоды.

7. **Рождение.** Оно связано с резким изменением окружающей среды, что является сильной стрессовой реакцией для организма. Одновременно начинается функционирование дыхательной системы и малого круга кровообращения, происходит перестройка в связи с этим сердечно-сосудистой системы, возрастает нагрузка на сердце.

В **постнатальном развитии** организмов критическими периодами являются период **новорожденности** и период **полового созревания.** В период новорожденности происходит адаптация ребенка к новым условиям существования, резко возросшему объему информации и антигенов внешней среды. В период полового созревания включаются новые регуляторные механизмы, происходит становление репродуктивной системы, активируется рост, происходит перестройка многих органов, изменяется психика.

5. Общебиологические законы индивидуального развития организмов

Одна из важных проблем индивидуального развития – проблема эволюции онтогенеза, или соотношения онтогенеза с филогенезом.

Рассмотрим общебиологические законы индивидуального развития организмов, которые были открыты до наступления эпохи молекулярных исследований.

Это закон онтогенетического старения и обновления, или закон Кренке, трактующий вопрос о неизбежности старения и смерти и общебиологическом характере процессов обновления, обеспечивающих непрерывность жизни. А также закон целостности онтогенеза, или закон Дриша.

Закон онтогенетического старения и обновления (закон Кренке)

Закон онтогенетического старения и обновления представляет собой общебиологическую формулировку основных положений теории циклического старения и омоложения растений советского ботаника Николая Петровича Кренке (1892–1939). Основные положения закона следующие.

1. Жизнь любого организма конечна в своей продолжительности. Продолжительность жизни определяется наследственностью и условиями существования организма. Поступательное движение организма к естественной смерти, к прекращению индивидуального существования обусловлено его старением, проявляющимся в ослаблении, угасании жизнедеятельности.

2. Жизнь вида в отличие от жизни индивида потенциально не ограничена во времени и при неизменном сохранении благоприятных условий его существования может продолжаться как угодно долго. Непрерывность жизни вида обеспечивается воспроизведением его особей. Поступательное движение к репродукции, процессы, обеспечивающие репродукцию, составляют поэтому важнейшую для вида сторону индивидуального развития организма.

3. Эта сторона индивидуального развития обусловлена процессами обновления, протекающими в организме. Основные проявления процессов обновления – это новообразование живого вещества, деление клеток, морфогенез, процессы регенерации, оплодотворение.

4. Процессы обновления противоположны процессам старения. Противоречивое единство этих процессов составляет основу индивидуального развития организма. На восходящей ветви возрастной кривой преобладает обновление, на нисходящей – старение.

5. Различные факторы среды могут способствовать или противодействовать старению и соответственно противодействовать или способствовать обновлению. Поэтому в индивидуальном развитии организма проявляется неоднозначность его календарного и физиологического возраста. Различные клетки, ткани и органы многоклеточного организма могут различаться по собственному возрасту, на который накладывается также общий возраст организма в момент их образования. Разновозрастность особенно ярко видна на метамерных органах растений.

6. Возрастные изменения этих органов, отражающие взаимосвязь старения и обновления, проявляются в морфологических, физиологических и биохимических изменениях, носящих закономерный характер. Это дает возможность по соответствующим возрастным признакам выявлять предшествующие условия развития организма, прогнозировать на ранних стадиях его скороспелость и другие наследственные особенности, обусловленные темпами старения и обновления.

В многоклеточном, особенно животном организме процессы старения и обновления носят ярко выраженный системный характер. Они не исчерпываются изменениями в клетках, а в значительной степени обусловлены возрастными изменениями структурных элементов, составляющих более высокие уровни организации живого (ткани, органы, организм в целом). В этом проявляется целостность онтогенеза.

Закон онтогенетического старения и обновления раскрывает одну из важных сторон биологического содержания понятия *времени*, выражаемого, в частности, в продолжительности жизни индивида. В современной биологии понятие времени имеет такое же фундаментальное значение, что и в физике. Биохимические реакции, передача нервного возбуждения, ритм работы сердца, фазы и стадии индивидуального развития, смена биоценозов, этапы эволюции – любой процесс, происходящий в живой природе на молекулярном и клеточном уровнях, на уровне отдельного органа, индивидуума, популяции, биогеоценоза и биосферы в целом, характеризуется определенной продолжительностью.

Закон целостности онтогенеза (закон Дриша)

Закон теоретической биологии, который в истории науки связан с именем немецкого эмбриолога Ганса Дриша (1867–1914), гласит, что индивидуальное развитие организма есть целостный процесс, и будущее состояние каждого развивающегося элемента есть функция его положения в целом. Основные положения закона следующие.

1. Целостность организма – его внутреннее единство, относительная автономность, несводимость его свойств к свойствам отдельных его частей, подчиненность частей целому – проявляется в течение всех стадий онтогенеза. Таким образом, онтогенез представляет собой упорядоченное единство последовательно чередующихся состояний целостности. В целостности индивидуального развития проявляется органическая целесообразность.

2. Целостность онтогенеза базируется на действии системно-регуляторных факторов: цитогенетических, морфогенетических, гормональных, морфофизиологических, а у большинства животных также нейрорегуляторных. Эти факторы, действуя по принципу обратной связи, координируют ход развития и жизнедеятельность организма как активного целого в тесной связи с условиями окружающей среды.

3. Свойство целостности имеет количественное выражение, неодинаковое для представителей разных видов, для разных особей, стадий и состояний организма. У растений целостность, как правило, выражена в меньшей степени, чем у животных. В процессе регенерации, т.е. восстановления утраченных частей или восстановления организма из части, целостность возрастает. Усложнение организации в процессе онтогенеза и

филогенеза, усиление координирующей функции системно-регуляторных факторов организма означают возрастание целостности.

4. Филогенетические изменения суть изменения целостных онтогенезов, протекающие в условиях воздействия естественного отбора на системно-регуляторные факторы. Поэтому свойство целостности сохраняется организмами не только в их индивидуальном, но и историческом развитии. Изменения, разрушающие целостность, отменяются отбором.

Таким образом, индивидуальное развитие всех организмов носит стадийный характер. У вирусов стадии связаны с жизненным циклом, с их репродукцией и переходом из одной клетки в другую. Индивидуальное развитие одноклеточных включает фазы клеточного цикла – такие, например, как митоз, предсинтетическую фазу, фазу синтеза ДНК и постсинтетическую фазу. В онтогенезе многих растений выделяются хорошо различимые стадии чередования поколений (полового и бесполого). У растений и особенно животных четко разграничены стадии: *эмбриональная, молодости, зрелости* и *старости*. Возможно и более дробное подразделение онтогенеза.

Соответственно стадиям развития и уровню целостности онтогенеза следует различать:

— *цитогенетическое целое*, присущее отдельной делящейся клетке;

— *эмбриональное целое*, характеризующее фазы дробления яйца, дифференцировки, морфогенеза и роста зародыша в зародышевых оболочках;

— *постэмбриональное онтогенетическое целое*, характерное для стадий молодости и зрелости;

— *инволюционное целое*, отражающее системный характер инволюционного развития организма на стадии старости.

Для каждого уровня целостности характерна своя совокупность системно-регуляторных факторов. Однако, появившись на одной стадии развития, конкретный фактор может сохраняться в той или иной форме, и на последующих стадиях будет интегрироваться с новыми регуляторными системами.

ЛЕКЦИЯ 10

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ

ПЛАН

1. Регуляция механизмов онтогенеза.
2. Ведущая роль ядра в регуляции формообразования.
3. Особенности взаимодействия генов в развитии организма.
4. Особенности функционирования генетических систем, контролирующих развитие.

1. Регуляция механизмов онтогенеза

Биология развития изучает способы генетического контроля индивидуального развития и особенности реализации генетической программы в фенотип в зависимости от условий. Под условиями понимаются различные внутриуровневые и межуровневые процессы и взаимодействия – внутриклеточные, межклеточные, тканевые, внутриорганные, организменные, популяционные, экологические.

Очень важными являются исследования конкретных онтогенетических механизмов роста и морфогенеза. К ним относятся процессы *пролиферации* (размножения) клеток, *миграции* (перемещения) клеток, *сортировки* клеток, их *запрограммированной гибели*, *дифференцировки* клеток, *контактных взаимодействий* клеток (индукция и компетенция), *дистантного взаимодействия* клеток, тканей и органов (гуморальные и нервные механизмы интеграции). Все эти процессы носят избирательный характер, т.е. протекают в определенных пространственно-временных рамках с определенной интенсивностью, подчиняясь принципу целостности развивающегося организма. Поэтому одной из задач биологии развития является выяснение степени и конкретных путей контроля со стороны генома и одновременно уровня автономности различных процессов в ходе онтогенеза.

Большую роль в процессах онтогенеза играет *деление* клеток, поскольку:

– благодаря делению из зиготы, которая соответствует одноклеточной стадии развития, возникает *многоклеточный* организм;

– пролиферация клеток, происходящая после стадии дробления, обеспечивает *рост* организма;

– избирательному размножению клеток принадлежит заметная роль в обеспечении *морфогенетических* процессов.

В постнатальном периоде индивидуального развития благодаря клеточному делению осуществляется *обновление* многих тканей в процессе жизнедеятельности организма, а также *восстановление* утраченных органов, *заживление* ран.

Исследования показали, что количество циклов клеточных делений в ходе онтогенеза *генетически предопределено*. Однако известна мутация, которая изменяет размеры организма за счет одного дополнительного клеточного деления. Эта мутация описана у *Drosophila melanogaster*, она наследуется по рецессивному сцепленному с полом типу. У таких мутантов развитие протекает нормально на протяжении всего эмбрионального периода. Но в тот момент, когда нормальные особи окукливаются и начинают метаморфоз, особи-мутанты продолжают оставаться в личиночном состоянии еще дополнительно 2–5 суток. За это время у них происходит 1–2 дополнительных деления в имагинальных дисках, от количества клеток которых зависит размер будущей взрослой особи. Затем мутанты образуют куколку вдвое крупнее обычной. После метаморфоза несколько удлиненной по времени стадии куколки на свет появляется морфологически нормальная взрослая особь удвоенного размера.

Описан ряд мутаций у мышей, вызывающих снижение пролиферативной активности и следующие за этим фенотипические эффекты – микрофтальмия (уменьшение размеров глазных яблок), отставание роста и атрофия некоторых внутренних органов из-за мутаций, затрагивающих центральную нервную систему.

Таким образом, деление клеток является чрезвычайно важным процессом в онтогенетическом развитии. Оно протекает с разной интенсивностью в разное время и в разных местах, носит клональный характер и подвержено генетическому контролю. Все это характеризует клеточное деление как сложнейшую функцию целостного организма, подчиняющегося регулирующим влияниям на различных уровнях: генетическом, тканевом, онтогенетическом.

Миграция клеток имеет очень большое значение, начиная с процесса гастрюляции и далее в процессах морфогенеза. Нарушение миграции клеток в ходе эмбриогенеза приводит к *недоразвитию* органов или к их *гетеротопиям*, изменениям нормальной локализации. Все это представляет собой врожденные пороки развития. Например, нарушение миграции нейробластов приводит к возникновению островков серого вещества в белом веществе, при этом клетки утрачивают способность к дифференцировке. Более выраженные изменения миграции приводят к *микрोगирии* и *полигирии* (большое число мелких и аномально расположенных извилин больших

полушарий), либо к *макрогирии* (утолщение основных извилин), или же к *агирии* (гладкий мозг, отсутствие извилин и борозд больших полушарий). Все эти изменения сопровождаются нарушением citoархитектоники и послойного строения коры, гетеротопиями нервных клеток в белом веществе. Подобные пороки отмечены и в мозжечке.

Для миграции клеток очень важны их способность к амебоидному движению и свойства клеточных мембран. Все это генетически детерминировано, следовательно, и сама миграция клеток находится под генетическим контролем, с одной стороны, и влияниями окружающих клеток и тканей – с другой.

В процессе эмбриогенеза клетки не только активно перемещаются, но и «узнают» друг друга, т.е. образуют *скопления* и *пласты* только с определенными клетками. Значительные координированные перемещения клеток характерны для периода гастрюляции. Смысл этих перемещений заключается в образовании обособленных друг от друга зародышевых листков с совершенно определенным взаимным расположением. Клетки как бы *сортируются* в зависимости от свойств, т.е. *избирательно*. Необходимым условием сортировки являются степень подвижности клеток и особенно-сти их мембран.

Агрегация клеток зародышевых листков с себе подобными объясняется способностью к избирательному слипанию (*адгезии*) клеток одного типа между собой. Одновременно это является проявлением ранней дифференцировки клеток на стадии гастрюлы.

Избирательная сортировка клеток возможна за счет того, что контакты между подобными клетками сильнее, чем между чужеродными клетками из-за различий в поверхностном заряде их мембран. Установлено, что поверхностный заряд клеток мезодермы ниже, чем клеток экто- и энтодермы, поэтому клетки мезодермы легче деформируются и втягиваются в blastopore в начале гастрюляции. Есть также мнение, что контактные взаимодействия между одинаковыми клетками основываются на антигенных свойствах их мембран.

Избирательная адгезия клеток определенного зародышевого листка друг с другом является необходимым условием нормального развития организма. Примером потери клетками способности к избирательной сортировке и слипанию является их беспорядочное поведение в злокачественной опухоли. По-видимому, в обеспечении сортировки клеток важное место принадлежит генетическим механизмам.

Дифференцировка клеток – это постепенное (на протяжении нескольких клеточных циклов) возникновение все больших различий и направлений специализации между клетками, происшедшими из более или менее однородных клеток одного зачатка. Этот процесс сопровождают

морфогенетические преобразования, т.е. возникновение и дальнейшее развитие зачатков определенных органов в дефинитивные органы. Первые химические и морфогенетические различия между клетками, обусловленные самим ходом эмбриогенеза, обнаруживаются в период гастрюляции.

Процесс, в результате которого отдельные ткани в ходе дифференцировки приобретают характерный для них вид, называется гистогенезом. Дифференцировка клеток, гистогенез и органогенез совершаются в совокупности, причем в определенных участках зародыша и в определенное время. Это свидетельствует о координированности и интегрированности эмбрионального развития.

В настоящее время общепринятой считается точка зрения на дифференцировку клеток в процессе онтогенеза как на результат последовательных реципрокных (взаимных) влияний цитоплазмы и меняющихся продуктов активности ядерных генов. Таким образом, впервые прозвучала идея о **дифференциальной экспрессии генов** как основном механизме цитодифференцировки. Уровни регуляции дифференциальной экспрессии генов соответствуют этапам реализации информации в направлении ген → полипептид → признак и включают не только внутриклеточные процессы, но и тканевые и организменные.

Эмбриональная индукция – это взаимодействие частей развивающегося зародыша, при котором один участок зародыша влияет на судьбу другого участка. В настоящее время установлено, что **первичным эмбриональным индуктором** является хордомезодермальный зачаток в спинной губе бластопора. Но явления индукции многочисленны и разнообразны. Кроме первичной индукции, различают **вторичные** и **третичные**, которые могут происходить на более поздних, чем гастрюляция, этапах развития. Все эти индукции представляют собой **каскадные взаимодействия**, потому что индукция многих структур зависит от предшествующих индукционных событий. Например, глазной бокал возникает только после развития передней части головного мозга, хрусталик – после формирования бокала, а роговица – после образования хрусталика.

Индукция носит не только каскадный, но и **переплетающийся** характер, т.е. в индукции той или иной структуры может участвовать не одна, а несколько тканей. Например, глазной бокал служит главным, но не единственным индуктором хрусталика.

Различают два вида индукции. **Гетерономная** индукция – когда один кусочек зародыша индуцирует иной орган (хордомезодерма индуцирует появление нервной трубки и всего зародыша в целом). **Гомономная** индукция – индуктор побуждает окружающий материал к развитию в том же направлении, что и он сам. Например, область нефротомы, пересаженная другому зародышу, способствует развитию окружающего материала в

сторону формирования головной почки, а прибавление в культуру фибробластов сердца маленького кусочка хряща влечет за собой процесс образования хряща.

Для того чтобы воспринять действие индуктора, компетентная ткань должна обладать хотя бы минимальной организацией. Одиночные клетки не воспринимают действие индуктора, а чем больше клеток в реагирующей ткани, тем активнее ее реакция. Для оказания индуцирующего действия иногда достаточно лишь одной клетки индуктора. Установлена химическая природа индукторов – это могут быть белки, нуклеопротеиды, стероиды и даже неорганические вещества. Но специфичность ответа прямо не связана с химическими свойствами индуктора.

Таким образом, генетический контроль онтогенеза очевиден, однако в процессе развития зародыш и его части обладают способностью к саморазвитию, регулируемому самой целостной развивающейся системой и не запрограммированному в генотипе зиготы.

2. Ведущая роль ядра в регуляции формообразования

Реализация наследственной информации в онтогенезе многоступенчатый процесс. Он включает в себя различные уровни регуляции – клеточный, тканевый, организменный. На каждом этапе развития организма функционирует большое количество генов. Каждый из них контролирует ход той или иной биохимической реакции и через нее принимает участие в осуществлении формообразовательных процессов. Локализация генов в хромосомах ядер определяет ведущую роль ядра в регуляции формообразования. Однако по этому поводу длительное время происходили дискуссии, в особенности между эмбриологами и генетиками. Первые отводили основную роль цитоплазме, вторые – ядру. Затем был найден компромиссный вариант, согласно которому ядро отвечает за видоспецифические признаки организмов, а цитоплазма – за более общие признаки.

Работа генетиков была продемонстрирована лишь в 30-е годы XX века в опытах физиолога растений Г.Хеммерлинга. Он обнаружил, что у одноклеточной водоросли *Acetabularia* форма шляпки (зонтика) – органа размножения, развивающегося на верхушке стебля, зависит только от ядра. Так, если у водоросли одного вида – *Acetabularia mediterranea* удалить содержащий ядро ризоид и срастить со стебельком ризоид с ядром другого вида – *A. wettsteini* или *A. crenulata*, то образуется шляпка, свойственная *A. wettsteini* или *A. crenulata*, и наоборот (рис. 15).

В 50-е годы XX в. Б.Л.Астауров использовал для доказательства ведущей роли ядра в развитии животных разную чувствительность ядра и цитоплазмы к действию радиации – ядро во много раз чувствительнее к

облучению, чем цитоплазма. Исследования проводились на яйцах тутового шелкопряда. Яйца, лишённые женского ядерного аппарата (путем облучения высокой дозой рентгеновских лучей), при оплодотворении необлученной спермой образуют ядро дробления посредством слияния ядер двух спермиев. Соответствующие особи всегда самцы и их легко узнают при помощи генетической маркировки. Если, используя эту методику, соединить цитоплазму яиц одного вида с ядром яиц другого вида тутового шелкопряда, отличающимся по многим морфологическим, физиологическим признакам и поведению, то оказывается, что развивающийся организм целиком и полностью подобен отцовскому, т.е. соответствует информации, содержащейся в ядре.

Аналогичные исследования проводились и с позвоночными животными. Первым этот вопрос исследовал французский эмбриолог К.Гальен-младший. Он использовал метод трансплантации ядер в яйцеклетки амфибий, который, как считают, разработан американскими эмбриологами Бриггсом и Кингом в 50-е годы прошлого столетия и позднее усовершенствован английским ученым Джоном Гердоном. В действительности этот метод был разработан еще в 40-е годы XX в. русским ученым, основоположником отечественной экспериментальной эмбриологии Георгием Викторовичем Лопашовым. Суть метода заключается в том, что собственное ядро яйцеклетки удаляется и чужеродное ядро-донор впрыскивается в яйцеклетку.

Именно путем межвидовых пересадок ядер Гальен получил ядерно-цитоплазматические гибриды с разной конституцией. Начиная со стадии ранней гаструлы, у них обнаруживались тяжелые нарушения развития. Однако небольшое число таких гибридов (около 2%) достигает взрослого состояния. Все особи по своим признакам подобны представителям того вида, от которого взято трансплантированное ядро.

Таким образом, можно утверждать, что ***специфические особенности индивидуального развития контролируются клеточным ядром.***

Ядро, несущее наследственный материал, в котором записана программа индивидуального развития, характеризуется следующими особенностями:

– играет ведущую роль в регуляции формообразовательных процессов.

– осуществляет эту роль посредством ядерно-цитоплазматических взаимоотношений, т.е. разная цитоплазма индуцирует различные функциональные состояния находящегося в клетке ядра.

– в ходе регуляции индивидуального развития проявляет периодичность морфогенетической активности.

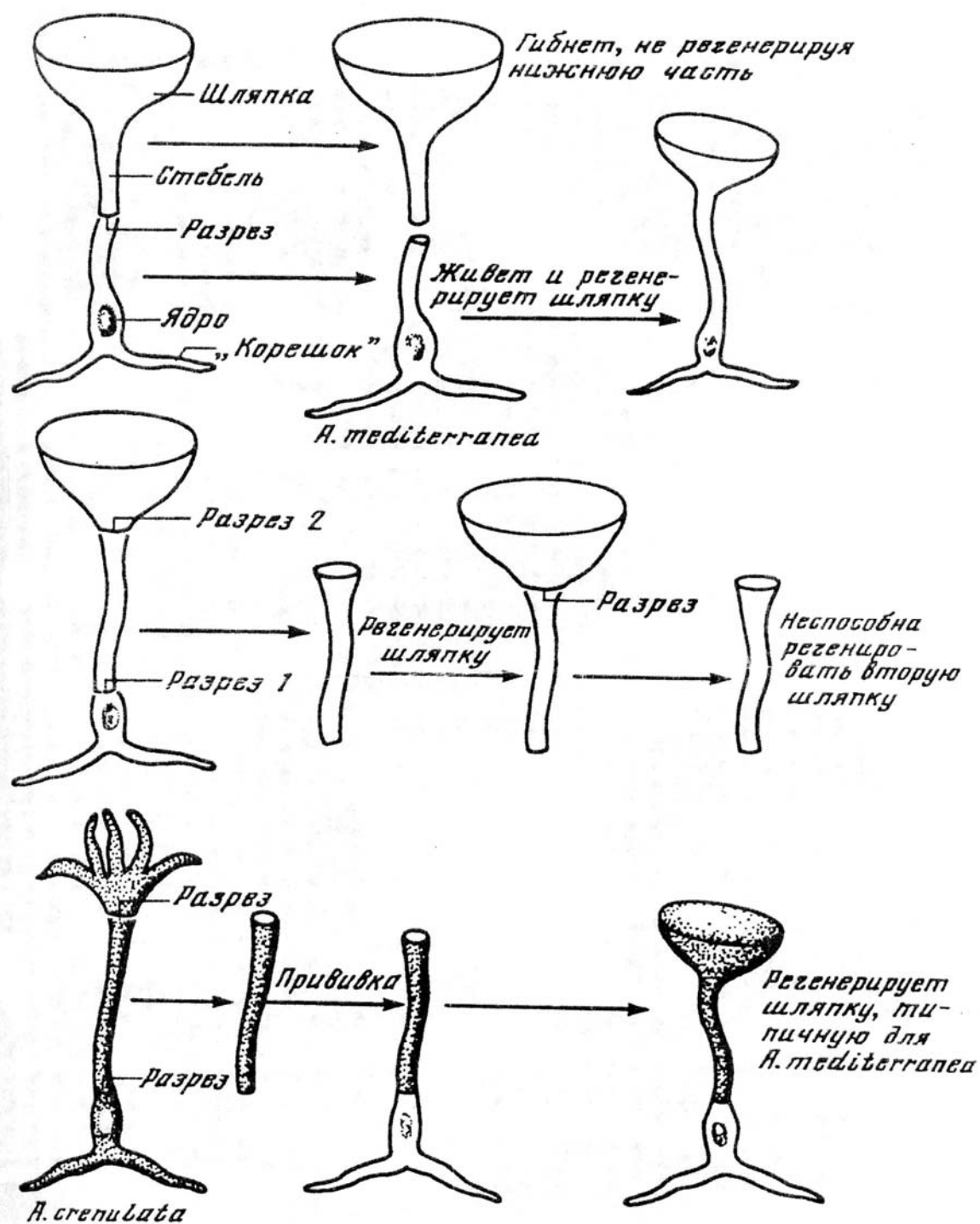


Рис. 15. Эксперименты Хеммерлинга, доказывающие выработку ядром ацетобулярии вещества, необходимого для регенерации шляпки (Л.И.Корочкин, 1999)

3. Особенности взаимодействия генов в развитии организма

Многочисленные исследования в области генетики развития, эмбриологии и генетики свидетельствуют о том, что механизмы онтогенеза на различных уровнях являются *универсальными и консервативными*.

Можно сказать, что строительные «кирпичики», а порою и целые блоки, из которых складывается будущий организм, похожи друг на друга. Сходны и системы управления «строительством». А специфика развития разных организмов формируется за счет временных и пространственных различий в последовательности соединения этих «кирпичиков» в некое целостное «образование».

В результате были сформулированы общие закономерности генетической регуляции онтогенеза, которые проявляются в ходе такого «строительства». Эти закономерности касаются, во-первых, *взаимодействия генов в развитии*, во-вторых, *организации генных систем*, контролирующих развитие, в-третьих, *особенностей функционирования* этих систем.

Особенности взаимодействия генов в развитии организма следующие.

1. Основу индивидуального развития составляет *взаимодействие генов*, их *системное*, а не автономное функционирование.

2. Система генов, регулирующих развитие того или иного признака (или морфогенетического процесса) организована по *иерархическому принципу*, так что в каждом регуляторном генетическом «каскаде» существуют *«гены-господа»* и *«гены-рабы»*. Первые – гены-господа – в случае их активации «разрешают» реализацию определенного морфогенетического процесса и включают «каскад» генов, которые этот процесс осуществляют – гены-рабы (рис. 16).

3. Генетические и молекулярно-генетические системы, управляющие развитием, удивительно *консервативны* и присущи как примитивным, так и высоко развитым организмам. Например, определенный мышинный ген способен заменить другой ген дрозофилы и «запустить» процесс развития глаза в ходе метаморфоза развивающейся мухи. Специфичность развивающегося органа (возникает-то глаз дрозофилы, а не мыши), очевидно, обусловлена особенностями функционирования регуляторных и структурных генов конкретного «каскада», которые химически обеспечивают морфогенез данного органа. От них может зависеть синтез продуктов, которые обеспечивают специфические межклеточные взаимодействия, определяющие становление вполне конкретной *формы*.

4. Весь процесс индивидуального развития осуществляется на основе двух типов воздействия генов друг на друга: *активирующие* воздействия и *тормозящие* воздействия. Таким образом, развитие эмбриона, спецификация его клеток, их взаимовлияния в ходе морфогенеза основаны на «игре» этих факторов и установлении некоего «баланса» между ними. Итогом

этого баланса является неравномерное распределение генопродуктов вдоль эмбриональных осей, так что создается своеобразная молекулярная мозаика, химически преформированный «план строения» организма, воплощаемый в жизнь в ходе онтогенеза.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

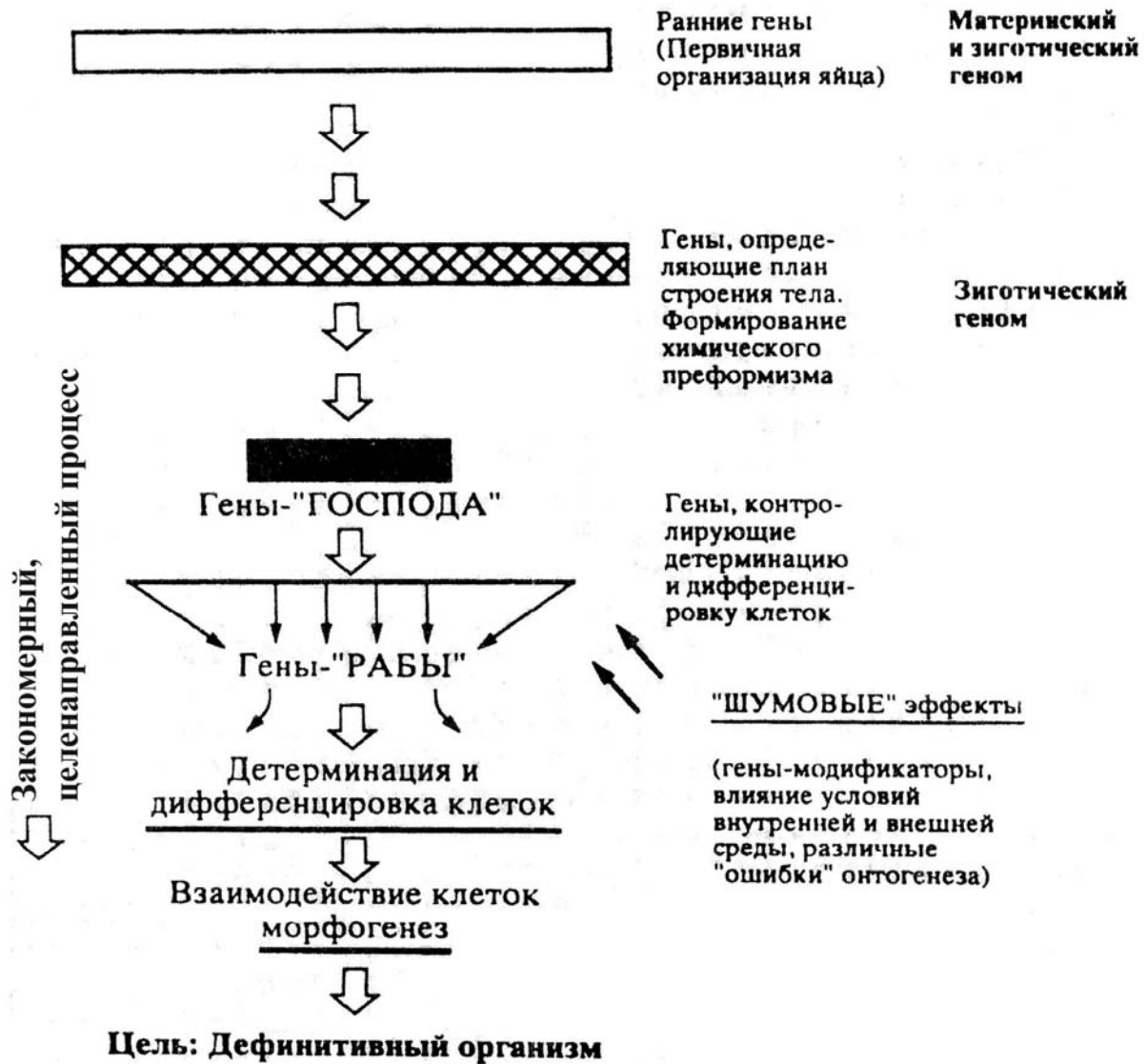


Рис. 16. Схема генетического контроля индивидуального развития на разных его этапах (Л.И.Корочкин, 1999)

Специфическое соотношение разных генопродуктов в различных регионах зародыша по сути дела и есть молекулярно-генетическая основа так называемой *позиционной информации*, т.е. зависимости судьбы той или иной клетки от того положения (позиции) в системе развивающегося организма, которое она занимает. А «сигналом», передающим позиционную информацию, как раз и являются особенности молекулярной «микросреды», в пределах которой происходит становление данной клетки (или клеток).

4. Особенности функционирования генетических систем, контролирующих развитие

Можно выделить следующие особенности функционирования генетических систем, контролирующих развитие организмов.

1. **«Опережающее» функционирование генов в ходе онтогенеза.** Известно, что многие продукты синтезируются в развивающемся зародыше «заранее», часто задолго до того, как они будут востребованы. Это, в частности, вещества, которые участвуют в «разметке» плана строения организма (продукты генов сегментации, гомеозисных генов), в осуществлении эмбриональной индукции (индуцирующие вещества и их ингибиторы). Некоторые молекулы, например, глобин, образуются еще в яйцеклетке, задолго до того, как они начнут выполнять свои функции в клетках эритроидного ряда.

2. **Автономия частей при единстве целого.** Это качество функциональной динамики генома отчетливо проявляется в раннем эмбриогенезе при созревании индуктора (хордомезодермы) и компетентной ткани (нейроэктодермы). Очевидно, что генетические системы, которые регулируют созревание индуцирующих свойств хордомезодермы и способность компетентной ткани реагировать на воздействие индуктора, функционируют в *автономном* режиме независимо от того, находится ли данная развивающаяся эмбриональная закладка в составе целого зародыша или вне его. Целостность же развивающейся системы обеспечивается за счет того, что в норме сроки созревания двух взаимодействующих тканей строго «подогнаны» один к другому, как бы «синхронизированы», в результате чего достигается нормальное течение онтогенетического процесса.

Мутации, которые вызывают рассогласование времени созревания взаимодействующих систем в развитии, нарушают целостность и гармонию морфогенетических событий и ведут к появлению различного рода дефектов развития.

3. Можно выделить *три автономно функционирующие генетические системы*, которые соответственно контролируют три автономных процесса – *формообразовательные события, дифференцировка специфических морфологических типов клеток и химическая спецификация этих клеток.*

Например, известны случаи, когда процесс нейруляции проходит нормально и нервная трубка замыкается, однако дифференцировки входящих в ее состав нейробластов не происходит. Напротив, в случаях нарушения замыкания нервной пластинки в нервную трубку наблюдалась дифференцировка нейробластов этой пластинки в нервные клетки, морфологически вполне развитые.

ЛЕКЦИЯ 11

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ

ПЛАН

1. Гормоны, регулирующие некоторые процессы индивидуального развития.
2. Процесс роста и его регуляция.

1. Гормоны, регулирующие некоторые процессы индивидуального развития

Гормоны, влияющие на индивидуальное развитие, можно подразделить на две группы в зависимости от их источника.

1. Гормоны, синтезируемые в *материнском организме*, среди которых существенна группа гормонов, регулирующих репродуктивную функцию (процессы гаметогенеза, овуляции, и раннего эмбриогенеза). У млекопитающих ввиду внутриутробного характера развития эти гормоны, проникая через плаценту, могут оказывать воздействие не только на процессы гаметогенеза, но и на зародышевое развитие.

2. Гормоны, вырабатываемые *эндокринной системой* развивающегося организма и регулирующие рост, дифференцировку и специфическую физиолого-биохимическую деятельность клеток на конечных этапах их дифференцировки.

Гормональный контроль гаметогенеза. Процессы созревания половых клеток носят циклический или сезонный характер. Параметры циклов и сезонная активность гаметогенеза регулируются гормонами, продуцирующимися яичником и семенником. В свою очередь гормональная активность гонад находится под контролем гонадотропинов – гормонов гипофиза. Благодаря системной регуляции гормонами, гаметогенез и процессы созревания ооцитов скоординированы с деятельностью всех гистофизиологических элементов половой системы, включая подготовку и синхронизацию процессов, которые обеспечивают оплодотворение созревших половых продуктов, а у млекопитающих – подготовку условий, необходимых для эмбриогенеза. В оогенезе гормоны в наибольшей степени контролируют период большого роста ооцитов, их созревание и овуляцию.

Гормональный контроль некоторых органогенезов и гистогенезов. В период закладки зародышевых листков и зачатков основных органов собственные гормоны эмбрион еще не продуцирует, и регуляция процессов раз-

вития осуществляется в результате индукционных взаимодействий контактирующих клеток и клеточных слоев. Во время органогенезов и гистогенезов появляются гормоны, роль которых постепенно возрастает. Роль гормонов в органогенезах и гистогенезах хорошо изучена не во всех случаях, но исследователи полагают, что все органы и тканевые системы на том или ином этапе своего развития испытывают их регулирующее действие, необходимое для координированного роста, цитофизиологической дифференцировки и функционирования.

Роль гормонов хорошо исследована в развитии репродуктивных органов млекопитающих, в синтезе компонентов яйца в яйцеводе птиц, при развитии молочной железы. Хорошо изучена гормональная регуляция метаморфоза у амфибий и насекомых.

Роль гормонов в развитии репродуктивных органов. Развитие мужских и женских репродуктивных органов, гонад, системы выводящих протоков и наружных половых органов представляет собой хороший пример гормонального контроля органогенезов. Рассмотрим, как осуществляется этот контроль у млекопитающих.

У млекопитающих гормоны определяют развитие только системы протоков репродуктивных органов самца; при отсутствии гормонов во всех случаях (в том числе и у генетически детерминированных самцов) развивается женская система протоков, т.е. из мюллерова протока формируется яйцевод, а мезонефрос и вольфов проток дегенерируют. В развитии мужских выводящих протоков играют роль два гормональных фактора, вырабатываемых клетками эмбрионального семенника: *тестостерон*, продуцируемый интерстициальными клетками (клетки Лейдига), и фактор, продуцируемый клетками Сертоли. Тестостерон – ответствен за развитие семявыносящего протока из вольфова канальца и наружных половых органов, а фактор, вырабатываемый клетками Сертоли, – за дегенерацию мюллерова протока (при его отсутствии мюллеров проток у самца сохраняется).

В развитии женских половых протоков гормоны не участвуют. Предполагается, что такой принцип (зависимое от гормонов развитие мужских и независимое от гормонов развитие женских протоков) служит приспособлением, связанным с внутриутробным характером развития млекопитающих, у которых женские гормоны легко проникают через плаценту и даже вырабатываются в самой плаценте. Если бы гормоны–эстрогены влияли на половую дифференциацию, они бы препятствовали развитию репродуктивных органов самцов в утробе матери.

Таким образом, развитие характерных для самца репродуктивных органов связано с совокупным последовательным действием двух факторов:

1) *генетического*, т.е. продукта активности гена У-хромосомы (Н – У-антиген), который стимулирует клетки мозговой части недифференцированной половой железы к образованию канальцев семенника;

2) *гормонального* – тестостерона и фактора, вырабатываемого клетками Сертоли, которые побуждают вольфов проток и верхний отдел мезонефроса к формированию системы семявыносящих протоков; одновременно эти гормоны вызывают дегенерацию мюллерова протока. В дальнейшем под влиянием тестостерона развивается и система наружных половых органов самца.

Развитие молочной железы. Развитие молочной железы и индукция в ее альвеолах синтеза и секреции молока также представляет собой яркий пример сложной гормональной регуляции процесса развития органа и его гисто-физиологического и функционального созревания.

У новорожденных животных (или человека) млечные железы представлены еще недоразвитой системой протоков – эктодермальными углублениями в подлежащую мезенхиму. С наступлением половой зрелости в крови повышается уровень *эстрогена*, который индуцирует дальнейшее разветвление и увеличение массы протоков железы. Но окончательная гисто-цитологическая дифференцировка и формирование секреторных альвеол в конечных отделах протоков происходят в период беременности под влиянием большой группы гормонов – *прогестерона*, *пролактина* и *лактогена*, а в дальнейшем – в период кормления – высокий уровень пролактина поддерживает процесс лактации.

Гормональная регуляция системы синтеза компонентов яйца в яйцеводе птиц. Железистые клетки яйцевода птиц – хорошо изученная модель гормонального контроля за гисто-физиологической дифференцировкой синтеза специфических белков. Детальная морфологическая дифференцировка клеток, вырабатывающих, например, овальбумин (яичный белок), начинается лишь в период половозрелости под влиянием гормонов.

В яйцеводе птиц последовательно расположены отделы, в которых клетки специализированы на секрецию разных составных частей сложной оболочки яйца, – белка, подскорлуповых оболочек, скорлупы. В яйцеводе неполовозрелых животных эти отделы не функционируют. Однако если животным ввести эстроген, клетки эпителия яйцевода начинают пролиферировать и дифференцироваться, образуя трубчатые железы. В свою очередь клетки желез синтезируют и секретируют компоненты яичного белка.

Эстроген вызывает также дифференцировку специализированных клеток следующего отдела (гоблетовские клетки), синтезирующих овидин, но для индукции его синтеза необходимо присутствие прогестерона. В настоящее время хорошо изучены молекулярно-биологические аспекты индукции и синтеза овальбумина, детально исследована структура и экспрессия гена этого белка.

2. Процесс роста и его регуляция

Рост – это поступательное (ациклическое) изменение показателей массы и размеров организма. Как правило, рост связан с увеличением массы и размеров организма. Если бы организм не рос, он никогда бы не стал больше оплодотворенного яйца. Ряд исследователей, подходящих к росту с самых общих точек зрения, включают сюда и уменьшение массы (размеров), которое закономерно происходит у некоторых организмов при старении.

Рост обеспечивается следующими механизмами: 1) *увеличением размера клеток*, 2) *увеличением числа клеток*, 3) *увеличением неклеточного вещества, продуктов жизнедеятельности клеток*.

Прирост массы может осуществляться как за счет увеличения неорганических веществ, аккумулируемых организмом (например, рост скелета, набухание тканей), так и непосредственно за счет увеличения живой цитоплазмы. Иногда эти процессы протекают отдельно. Например, увеличение массы растений путем всасывания воды происходит в тот период развития, когда клеточные деления уже прекратились, и объем живой цитоплазмы не возрастает.

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 рост омертвевшей массы взаимосвязаны. При этом имеется камбиальная зона, где клетки размножаются, и зона ороговения или минерализации клеток. Так растут раковины, рога и зубы.

Рост может происходить путем увеличения размеров клеток, которые при этом не делятся. Это более редкий тип роста, который называется *ауксетичным*. Он наблюдается у коловраток, круглых червей, личинок насекомых. У этих форм число клеток остается постоянным (явление *эвтелии*). При этом рост размеров отдельных клеток нередко связан с полиплоидизацией клеточных ядер.

Кроме того, рост может быть связан с клеточным размножением. Это более обычный тип роста и называется он *пролиферационным*. Рассмотрим две основные формы этого типа роста.

Мультипликативный рост характеризуется тем, что обе клетки, возникшие от деления некоторой родоначальной клетки, снова вступают в деление. Число клеток при этом растет в геометрической прогрессии. Этот механизм дает наибольший вклад в увеличение массы растущего организма.

Однако мультипликативный рост в чистом виде либо не встречается в природе, либо быстро заканчивается.

Аккреционный рост в простейшем случае связан с тем, что после каждого последующего деления лишь одна из клеток снова делится, тогда как другая клетка деления прекращает. При этом число клеток растет линейно.

В эмбриональный и ранний постэмбриональный периоды развития рост большинства организмов больше всего соответствует мультипликативному росту.

Аккреционный рост связан с разделением органа на камбиальную и дифференцированную зоны, и с постоянным переходом клеток из первой зоны во вторую. При этом сохраняются постоянные соотношения между размерами этих зон. Такой тип роста характерен для органов, в которых происходит прирост или обновление клеточного состава в течение всей постэмбриональной жизни особи. Аккреционный тип роста свойственен таким системам, как эритроидная, слизистые покровы кишечника, дыхательные пути и др. В этом случае клетки, выходящие из зоны размножения, пройдя определенный путь дифференцировки, гибнут и разрушаются. А также он характерен для систем, в которых выходящие из зоны размножения клетки омертвевают, но сохраняются в форме рогов, зубов, раковин.

Из всех компонентов развития организмов рост наиболее доступен количественному описанию. В значительной мере это связано с тем, что рост можно считать самым длительным в онтогенезе, относительно монотонным и лишенным разрывов процессом. Поэтому он может быть представлен в виде непрерывных функций таких фундаментальных переменных, как время (возраст) и (или) масса (размеры).

В понятие роста входит также особый сдвиг обмена веществ, благоприятствующий процессам синтеза, поступлению воды и отложению межклеточного вещества. Рост происходит на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Увеличение массы в целом организме отражает рост составляющих его органов, тканей и клеток.

Рост организмов может быть **неограниченный**, который продолжается на протяжении всего онтогенеза, вплоть до смерти (например, у рыб). Для многих других позвоночных характерен **ограниченный** рост, т.е. эти организмы достаточно быстро выходят на плато своей биомассы.

Не менее важной особенностью является такое свойство роста, как **эквивинальность**. Это означает, что, несмотря на возникающие факторы, особь стремится достичь типичного видового размера. Как дифференциальность, так и эквивинальность роста указывают на проявление **целостности** развивающегося организма.

Скорость общего роста человеческого организма зависит от стадии развития. Максимальная скорость роста характерна для первых четырех месяцев внутриутробного развития. Это объясняется тем, что клетки в это время продолжают делиться. По мере роста плода число митозов во всех тканях уменьшается, и принято считать, что после шести месяцев внутриутробного развития почти не происходит образования новых мышечных и нервных клеток, если не считать клеток нейроглии.

Дальнейшее развитие мышечных клеток заключается в том, что клетки становятся больше, изменяется их состав, исчезает межклеточное вещество. Этот же механизм действует в некоторых тканях и в постнатальном росте. Скорость роста организма в постнатальном онтогенезе постепенно снижается к четырехлетнему возрасту, затем некоторое время остается постоянной, а в определенном возрасте опять делает скачок, называемый *пубертатным скачком роста*. Это связано с периодом полового созревания.

ЛЕКЦИЯ 12

РЕГЕНЕРАЦИЯ В ПРОЦЕССЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ

ПЛАН

1. Физиологическая регенерация.
2. Репаративная регенерация.
3. Клеточные источники регенерации.

1. Физиологическая регенерация

Регенерация (от лат. *regeneratio*) означает возобновление или восстановление. В биологическом смысле регенерацией называют восстановление организмом утраченных или поврежденных частей. Различают *физиологическую* и *репаративную* регенерацию, а также целый ряд явлений, в той или иной мере сходных с регенеративными процессами.

Физиологической регенерацией называют постоянные восстановительные процессы, связанные с разрушением внутриклеточных структур и с гибелью клеток в ходе нормальной жизнедеятельности организма. В разных тканях и органах повреждаемость внутриклеточных структур и самих клеток неодинакова и зависит от многих факторов: режима функционирования, степени специализированности, действия повреждающих факторов и т.д. Интенсивная деятельность клетки сопровождается разрушением ее структур, истощением энергетических ресурсов, которые должны восполняться активной работой внутриклеточного биосинтетического аппарата. Если в результате дифференцировки клетка (например, эритроцит) частично или полностью теряет биосинтетический аппарат, то она не в состоянии восполнить утраченные элементы и ресурсы и погибает. Другая причина гибели клеток, восполняемых в результате физиологической регенерации, – прямое повреждающее действие внешних физических и химических агентов, отравление продуктами метаболизма самой клетки или других клеток. Таким образом, существуют *два уровня* физиологической регенерации.

1. *Регенерация на молекулярно-субклеточном уровне* – восстановление количества внутриклеточных элементов с помощью биосинтетического аппарата. Этот тип физиологической регенерации характерен для всех тканей и органов, но его значимость особенно велика для тканей, которые утратили способность к регенерации путем клеточного размножения. Так, клетки нервной ткани (за редким исключением) восстанавливаются только на молекулярно-субклеточном уровне, ибо их способность к делению проявляется только в некоторых экспериментах и в патологических случаях.

2. Проллиферативная регенерация обеспечивает восполнение численности клеток путем деления дифференцированных клеток или клеток эмбрионального типа.

Во многих тканях, особенно в соединительной и эпителиальной, существуют специальные камбиальные клетки и очаги их пролиферации. Это крипты в эпителии тонкой кишки, костный мозг, пролиферативная зона в эпителии хрусталика и эпидермисе кожи. Указанные ткани имеют чрезвычайно высокий уровень пролиферативной физиологической регенерации. Это обусловлено тем, что эритроциты, клетки кишечного эпителия, хрусталика, кожи в результате узкой специализации утрачивают биосинтетический аппарат и способность к регенерации на молекулярно-субклеточном уровне. Эти клетки обречены на гибель после непродолжительного функционирования. Например, среднее время жизни эритроцита теплокровного животного составляет 2–4 месяца; в течение этого времени вся популяция эритроцитов крови гибнет и замещается новой.

Еще выше темп обновления у эпителия тонкой кишки теплокровных животных. Продолжительность жизни ее клеток определяется временем их нахождения в ворсинке, т.е. всего двумя сутками. Иначе говоря, каждые двое суток животное сбрасывает в просвет кишки весь старый эпителий и замещает его новым. В результате регенерации эпителия кишки клеточные потери огромны, но непрерывно возмещаются благодаря интенсивной пролиферации клеток крипт. Непрерывно регенерирует также сперматогенная ткань семенников, связанная с продукцией огромного числа сперматозоидов.

Темп и характер физиологической регенерации определяются интенсивностью и условиями функционирования ткани, т.е. ее физиологическими особенностями (отсюда название «физиологическая регенерация»). Поскольку в ходе эволюции позвоночных происходила интенсификация функций тканей, и соответственно совершенствовалось физиологическое обеспечение этих функций, то изменялась и активность их физиологической регенерации. Поэтому интенсивность функционирования органов и тканей и их физиологической регенерации у теплокровных значительно выше, чем у холоднокровных животных. Например, темп обновления кишечного эпителия у рыб и амфибий неизмеримо ниже, чем у птиц и млекопитающих. Усиление механизмов физиологической регенерации, как молекулярно-субклеточной, так и пролиферативной, на фоне общей интенсификации метаболических процессов у высших (теплокровных) животных – одно из важных проявлений их прогрессивной эволюции.

2. Репаративная регенерация

Репаративной регенерацией называют восстановление части организма взамен поврежденной, искусственно удаленной, а в редких случаях – естественно отброшенной. Сюда же относятся случаи восстановления целого

организма из его части, что наблюдается во время бесполого размножения, присущего простейшим, губкам, кишечнополостным, плоским и кольчатым червям, мшанкам и оболочникам.

Бесполое размножение – естественное (не связанное с удалением или внешней травмой какого-либо участка) образование новой особи на теле старой. В большинстве случаев возникшие путем бесполого размножения особи сохраняют морфологическую и физиологическую связь между собой, образуя колонии. Бесполое размножение сходно с регенерацией тем, что в некоторых случаях оно связано с распадом размножающегося организма (кишечнополостные, черви) на отдельные части, т.е. как бы с самокалечением этого организма.

Регенерационные процессы, которые осуществляются в ответ на травму, охватывают у разных организмов неодинаковые по объему участки тела и протекают несходно. На этих различиях основаны попытки классификации типов репаративной регенерации. Наиболее хорошо известна регенерация целого организма из его небольшого остатка, когда новообразующая часть формируется на раневой поверхности. Классический пример этого способа – регенерация конечности хвостатых амфибий. Восстановительные процессы локализованы в зоне раны и образуют так называемую регенерационную бластему, четко отграниченную от прочих, не вовлеченных в регенерацию областей. Такой тип регенерации носит название **эпиморфоза** (что иногда переводится как отрастание).

В других случаях (при разрезании на части низших животных – гидр, планарий) нанесенная травма вызывает перестройку всего тела животного. Хотя и здесь наблюдается отрастание, но оно обеспечивается не только элементами раневой зоны, но и мобилизацией элементов всего организма. Такой тип регенерации носит название **реорганизации (морфаллаксиса)**. Иногда (например, в конечности насекомых) регенерация осуществляется путем комбинирования эпиморфоза с морфаллаксисом.

По своим масштабам и значимости регенерационные процессы неодинаковы; они могут носить локальный характер и не влиять существенно на жизнедеятельность особи, но могут охватить весь индивидуум.

Известны процессы особенно глубокой реорганизации, когда целая особь возникает как бы заново из небольшого участка взрослой особи. Так, целая асцидия может восстановиться из участка жаберной корзинки взрослой асцидии. Из скопления диссоциированных клеток могут возникать целые организмы губок, кишечнополостных. Даже из одной дифференцированной клетки взрослого организма (из одиночной соматической клетки) может образоваться целое растение.

Некоторые авторы предлагают отделить эти процессы от собственно регенерационных и обозначают их как процессы **реституции** (Г.Дриш) или **«соматического эмбриогенеза»** (Б.П.Токин и Г.П.Короткова). Б.П.Токин и Г.П.Короткова относят к соматическому эмбриогенезу те случаи, когда мор-

фологическая ось особей возникает заново, а к регенерации – лишь те восстановительные процессы, при которых старая ось сохраняется.

Существует также тип реакции на повреждения, названный **эндоморфозом** (регенерационная гипертрофия) или **диффузной регенерацией**, наиболее типичный для теплокровных животных.

3. Клеточные источники регенерации

Важным вопросом, касающимся механизмов регенерационного процесса, является вопрос о происхождении клеток, из которых строится новообразующаяся часть тела. Регенерация происходит в уже сформированном организме, где процессы дифференцировки, а во многих тканях и процессы деления клеток ослаблены или прекращены. Каким образом, и из каких клеток в этих условиях возникают структуры регенерата? В литературе указывается на три источника клеток для регенерации.

1. **Малодифференцированные клетки, сохранившиеся в ходе эмбриогенеза** (стволовые, камбиальные). Имеется в виду, что регенерацию обеспечивают представители тех же популяций стволовых клеток, которые в ходе эмбриогенеза являются предшественниками клеток, формирующих ткани и органы. Предполагается, что небольшая часть стволовых клеток сохраняется в виде резерва во взрослом организме. Действительно, известны случаи регенерации с участием резервных клеток. Однако отчетливо такой способ регенерации продемонстрирован пока только у низших животных – кишечнополостных и червей.

Известно, что у кишечнополостных есть так называемые **интерстициальные** клетки, расположенные в обоих зародышевых листках поблизости от базальной мембраны. Это резервные камбиальные элементы, которые при регенерации скапливаются вблизи раневой поверхности. Из них могут возникнуть все остальные типы клеток (например, у гидры – эпителиально-мышечные, нервные, железистые, стрекательные и др.). У плоских червей источником регенерационного материала служат необласты.

Другие случаи участия в регенерации резервных малодифференцированных клеток менее достоверны. В скелетной мускулатуре обнаружены так называемые **сателлитные** клетки, которые, как предполагают, служат источниками клеток при регенерации.

2. **Дедифференцировка и редифференцировка клеток дефинитивных тканей.** Один из путей образования новых дифференцированных клеток – это дедифференцировка и последующая редифференцировка. Этот способ хорошо продемонстрирован на примере регенерации конечности хвостатых амфибий и во многих других случаях.

Как уже отмечалось, регенерация конечности идет по типу эпиморфоза. На раневой поверхности образуется конусовидное скопление недифференцированных клеток – бластема, в которой заново дифференцируются ске-

летные элементы, мышцы, кровеносные сосуды и соединительная ткань. Вопросу об источниках регенерационного материала при восстановлении конечности было посвящено много работ, но до сих пор эта проблема окончательно не решена. Несомненно, в регенерационной бластеме происходит дедифференцировка множества клеток, которые затем участвуют в формировании новых тканей. Весьма вероятно, что дедифференцировка идет не до конца, и каждый тип клеток в ходе редифференциации воспроизводит только самого себя.

3. Трансдифференцировка и метаплазия при регенерации. Еще один путь обеспечения регенерационного процесса – превращение одного типа дифференцированных клеток в другие (трансдифференцировка). Крайний случай трансдифференцировки – *метаплазия* – состоит в превращении производных одного зародышевого листка в производные другого листка. Такие процессы описаны у ряда беспозвоночных животных – кольчатых червей, немуртин, кишечнополостных, а также у асцидий. Так немуртина *Lineus* может полностью восстановиться из переднего участка тела, лишённого энтодермы. При этом клетки кишечника образуются из мезенхимных элементов. Чрезвычайно сильная метаплазия наблюдается при регенерации и бесполом размножении таких сравнительно высокоорганизованных животных, как асцидии. Уже говорилось, что целая асцидия может восстановиться из участка жаберной корзинки – органа эктодермального происхождения. При бесполом размножении асцидий все органы тела могут заново возникать из так называемого эпикарда – выроста кишечника, или из клеток мезенхимного типа.

К метаплазии можно отнести и глубокую трансдифференцировку клеток края колокола медуз, описанную швейцарским биологом Ф.Шмидом. Он установил, что из изолированной поперечнополосатой мускулатуры может возникать гладкая мускулатура, стрекательные, пищеварительные и интерстициальные клетки, а при наличии контактов с энтодермой – и нервные клетки.

Трансдифференцировки, не выходящие за пределы одного зародышевого листка, довольно широко распространены среди позвоночных животных. Классический пример такой трансдифференцировки – восстановление удаленного хрусталика из верхнего края радужной оболочки глаза у взрослого тритона. Этот процесс, получивший название *вольфовской регенерации* (по имени немецкого анатома Г.Вольфа, описавшего его в 1895 г), в последующем был детально исследован. Было установлено, что вольфовская регенерация начинается с глубокой дедифференцировки клеток края радужки, выбрасывания из них пигментных гранул, повышения содержания РНК и пробуждения способности к митотическим делениям и перемещениям. После того как эти клетки образуют морфологически различимый зачаток хрусталика, в них в нормальной последовательности синтезируются типичные для хрусталика белки – кристаллины, т.е. происходит истинная трансдифференцировка на молекулярном и клеточном уровнях.

У хвостатых амфибий и осетровых рыб удаленная сетчатка может регенерировать из клеток пигментного эпителия и цилиарного зачатка. При этом также происходит глубокая перестройка клеток, пробуждение в них митотических делений, а затем и синтеза белков, специфичных для сетчатки.

У крыс превращение пигментного эпителия в сетчатку возможно только в ранний эмбриональный период. Эта способность исчезает между 16 сутками беременности и рождением. Интересно отметить, что способность эмбрионального пигментного эпителия к дифференцировке в сетчатку является причиной тяжелой эмбриональной аномалии строения глаза – *колобомы*, возникающей при задержке срастания краев глазной щели в ходе замыкания глазного бокала.

Явления трансдифференцировки отмечены и в ходе регенерации конечности тритона и аксолотля (превращение соединительнотканых клеток в мышечные и мышечных – в хрящевые). Эти данные получены в опытах по пересадке в регенерирующую конечность клеток хряща или мышц, взятых от триплоидных или меченых радиоактивным тимидином животных. Триплоидные или меченые тимидином ядра в обоих случаях были обнаружены и в хряще, и в мышцах регенерата. Эти и подобные им опыты указывают на возможность метаплазии в бластеме регенерирующей конечности.

Большое внимание исследователи уделяют процессам регенерации у высокоорганизованных животных, главным образом млекопитающих. У млекопитающих нет способности не только к регенерации целого организма из его частей, но и к регенерации сложных органов – конечностей, глаз и т.д. Предполагается, что у высокоорганизованных животных регенерационная способность как механизм пассивного способа адаптации снизилась. Но зато выработались и усилились активные способы приспособления, связанные с функцией органов движения, ориентации и с высшей нервной деятельностью. Однако имеются и противники представления о снижении значения регенерационных явлений у высших животных.

Реакция органов и тканей млекопитающих (в том числе и человека) на повреждения сложна и еще далеко не изучена. Это обстоятельство, а также большая прикладная значимость этой проблемы для медицины (травматологии, ортопедии, трансплантологии и т.д.) стимулировали широкие исследования способности к регенерации у млекопитающих и человека. Еще в 20-е годы в нашей стране А.В.Румянцевым были начаты работы по изучению восстановительных способностей клеток и тканей *in vivo* и *in vitro*, которые легли в основу современных представлений о механизмах регенерации. В настоящее время установлено, что с помощью различных факторов можно оказывать стимулирующее действие на восстановительные процессы. В этом плане достигнуты значительные успехи в стимуляции регенерации мышечной и печеночной ткани, костей черепа и некоторых других тканей и органов. Ведутся исследования по стимуляции регенерационных способностей сердечной мышцы.

ЛЕКЦИЯ 13

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ ЧЕЛОВЕКА

ПЛАН

1. Понятие и основные показатели биологического возраста человека.
2. Возрастная изменчивость у взрослых.
3. Старость – завершающий этап онтогенеза.

1. Понятие и основные показатели биологического возраста человека

Биологический возраст называют также *возрастом развития*: он отражает *рост, развитие, созревание, старение организма*.

Определяется биологический возраст совокупностью обменных, структурных, функциональных, регуляторных особенностей и приспособительных возможностей организма. Несомненно, биологический возраст является функцией времени, но при этом временные интервалы, в течение которых происходят возрастные сдвиги в организме, гораздо менее четки, чем для хронологического возраста человека, который называют также календарным, или паспортным.

Рассмотрим основные антропологические показатели биологического возраста, ориентируясь на последовательность этапов человеческой жизни от рождения до глубокой старости. Для этого сначала ознакомимся со схемой возрастной периодизации онтогенеза (т.е. индивидуального развития) человека.

В этой периодизации учтены закономерности формирования организма и личности и относительно устойчивые морфофизиологические особенности человека. Кроме того, учтены и социальные факторы, связанные, например, с обучением детей или уходом на пенсию лиц пожилого возраста.

Для каждой стадии возрастной классификации характерен определенный средний уровень морфофизиологического развития организма.

Новорожденность – самый короткий период жизни согласно всем возрастным классификациям (от первого вдоха до 10 дней или по другим классификациям – до 3–4 недель). В наши дни период новорожденности ограничивают временем вскармливания ребенка молозивом. Критериями биологического возраста в этом периоде считают продолжительность утробного развития и основные размеры тела, а также ряд других показателей.

Схема возрастной периодизации онтогенеза человека

1. Новорожденные	1 – 10 дней
2. Грудной возраст	10 дней – 1 год
3. Раннее детство	1 – 3 года
4. Первое детство	4 – 7 лет
5. Второе детство	8 – 12 лет (мальчики) 8 – 11 лет (девочки)
6. Подростковый возраст	13 – 16 лет (мальчики) 12 – 15 лет (девочки)
7. Юношеский возраст	17 – 21 год (юноши) 16 – 20 лет (девушки)
8. Зрелый возраст; I период	22 – 35 лет (мужчины) 21 – 35 лет (женщины)
II период	36 – 60 лет (мужчины) 36 – 55 лет (женщины)
9. Пожилой возраст	61 – 74 года (мужчины) 56 – 74 года (женщины)
10. Старческий возраст	75 – 90 лет (мужчины и женщины)
11. Долгожители	90 лет и выше

Новорожденных разделяют на доношенных (внутриутробное развитие длится 39–40 недель) и недоношенных (28–38 недель). Но учитываются не только эти сроки, но и особенности внутриутробного развития, а также совокупность морфологических и функциональных признаков ребенка, зрелость его органов. Наиболее простой критерий – масса тела при рождении. В целом доношенными считают новорожденных с массой тела 2,5 кг и выше (при длине тела не менее 45 см), а недоношенными – живорожденных, имеющих массу тела меньше 2,5 кг.

На размеры тела новорожденных влияют многие факторы, включая порядковый номер беременности и родов, возраст и размеры тела родителей, здоровье, условия труда и быта беременных, их питание, употребление алкоголя, наркотиков и курение матерей.

Размеры тела новорожденных, как и детей других возрастов, в последнее время увеличились в связи с процессом акселерации. Теперь каждый шестой ребенок рождается с массой тела более 4 кг. Это в значительной степени связано с избыточным питанием матерей.

Грудной возраст – это период постепенной адаптации ребенка к внешней среде и одновременно наибольшей интенсивности ростового процесса по сравнению со всеми последующими этапами внеутробной жизни. Так, длина тела увеличивается почти в 1,5 раза, а масса тела – в 3. В это время интенсивно проходит не только ростовой процесс, но и развитие организма, совершенствование его органов и систем. В среднем с 6 месяцев начинают прорезываться молочные зубы. Показателем биологического возраста в этот период является и психомоторное развитие ребенка.

Раннее детство – один из показателей биологического возраста этого периода – зубная зрелость. Обычно учитывают количество прорезавшихся зубов и сроки их появления (первые коренные зубы – в 12–15 мес., клыки – в 16–20 мес., вторые коренные зубы – в 20–24 мес.). Хотя могут быть значительные отступления в обе стороны от приведенных сроков. Обычно уже к 2 годам дети имеют все 20 молочных зубов.

Первое детство – важный период, т.к. связан с началом обучения в школе. Биологический возраст в этот период оценивают по нескольким показателям. Учитывают соматический, зубной, костный возраст.

Одной из отличительных особенностей первого детства считают первый ростовой скачок – небольшое увеличение скорости роста. Другой характерной особенностью первого детства является начало смены молочных зубов на постоянные. В случае необходимости определяют костный возраст (скелетную зрелость), используя рентгенологический метод (анализируют рентгенограмму кисти и локтевого сустава).

Возрастной период от 1 года до 7 лет называют *нейтральным детством*, ибо девочки и мальчики этого возраста почти не отличаются друг от друга по размерам и форме тела.

Второе детство – характеризуется усиленным ростом в длину, но его темпы выше у девочек, так как процесс роста тесно связан с половым созреванием, которое начинается у женского пола на 2 года раньше, чем у мужского. У обоих полов появляются вторичные половые признаки, по развитию которых девочки превосходят мальчиков. Вторичные половые признаки – ценный критерий биологического возраста в этот период развития.

Подростковый возраст – период интенсивного полового созревания, фазы которого не совпадают у мужского и женского пола. Для этого периода характерен так называемый *пубертатный ростовой скачок* размеров тела. Мальчики уже превосходят девочек по длине тела и в дальнейшем эта разница увеличивается. К концу этого периода рост почти прекращается. Подростки разного пола в этом периоде различаются и по форме тела.

Юношеский период – завершающий для растущего организма. В этом возрасте заканчиваются процессы роста и формирования организма. Размеры тела достигают окончательной величины. Поэтому наиболее удобный критерий, тесно связанный с формированием всего организма в этот период – вторичные половые признаки.

Половое созревание (пубертатный период) – тот период индивидуального развития, когда происходит радикальная биохимическая, физиологическая, морфологическая и нервно-психическая перестройка организма. Этот период также называют переходным возрастом. Его рассматривают как возрастной кризис. Организм подростка в большинстве случаев развивается интенсивно, разные органы и системы созревают неравномерно.

Так, рост сердца отстает от бурного увеличения массы тела, а нарастание объема сердца происходит интенсивнее, чем просвета сосудов. А ведь в организме в это время усиливаются все виды обмена веществ. Из-за такого несоответствия может возникнуть аритмия, гипертрофия миокарда, гипертония, могут проявиться и первые вспышки психических заболеваний (шизофрении и др.).

2. Возрастная изменчивость у взрослых

Как правило, биологический возраст оценивают по уровням развития и состоянию ведущих систем, т.е. лидирующих в темпе возрастной изменчивости и старения – сердечно-сосудистой, нервной, иммунной.

Какая же ткань начинает стареть первой?

Первый, самый ранний и самый важный признак и причина старения заключается в уменьшении количества живых **нейронов мозга**, которое начинается уже с 15–16 лет, а в коре мозга – с 30 лет. Поэтому устойчивость организма к различным вредным влияниям постепенно уменьшается, понижается порог чувствительности к разным «неполадкам», растет вероятность возникновения необратимых процессов и явлений. Уже с 27–29-летнего возраста снижается общий уровень обменных процессов, а к 100 годам обменные показатели достигают всего 50% их уровня в 30 лет.

Таким образом, максимум интенсивности для большинства функций нашего организма приходится обычно на возраст 20–25 лет. После этого начинается постепенное снижение интенсивности с нарастанием его темпа. Можно сказать, что, едва достигнув зрелости, наш организм начинает медленно склоняться к старости.

Сразу же после окончания роста и развития начинаются изменения в **иммунной системе**, в способности организма противостоять заболеваниям. Достоверно известно, что с возрастом происходит постепенное нарушение всех иммунных функций; снижаются точность и скорость иммунного ответа, ослабевает активность антигенов, нарушаются межклеточные взаимодействия.

Значительные изменения происходят и в **эндокринной системе**: уменьшается концентрация в крови гормонов половых желез, снижаются функции щитовидной железы, тимуса, надпочечников. Все эти первичные изменения ведут к видимым, вторичным: атрофии покровов, вялости, дряблости, морщинистости кожи, поседению и выпадению волос, сокращению объема и тонуса мускулатуры, ограничению подвижности в суставах. Ограничение объема движений начинается обычно уже с 40 лет, но особенно сильно оно происходит после 70 лет. Эти внешние проявления старения прямо не связаны с повышением риска смерти, но они свидетельствуют о возрастных изменениях в костной, хрящевой, жировой, соединительной тканях, в сосудах.

Энергетическое старение начинается в возрасте около 30 лет, а еще точнее сразу же после окончания периода роста и развития. В 20–25 лет, когда организм полностью стал взрослым, наблюдается идеальный или должный для данного человека вес тела. Уже к 30 годам он обычно становится больше примерно на 3–4 кг. А известно, что все, что выше «надлежащего», – это избыточный вес.

Почти все горожане в возрасте старше 40 лет имеют избыточный вес. Это связано с изменением условий труда и быта, возрастанием степени гиподинамии, перееданием и другими факторами. Если реальный вес тела составляет по отношению к надлежащему, т.е. весу в 20–25 лет, более 120%, то начинается ожирение. Накопившийся жир в организме после 45–48 лет становится инертным по отношению к обменным процессам. Стойкое превышение надлежащего веса есть движение по пути увеличения биологического возраста и накопления возрастной патологии.

Жировые отложения вначале возникают в подкожной жировой клетчатке, затем откладываются в области брыжейки, жировая муфта покрывает сердце, желудок и мешает их работе. Кроме того, жировые запасы содержат яды и шлаки. Поэтому ожирение является фактором повышенного риска смерти. Заболевания сердечно-сосудистой системы у тучных людей встречаются в 1,5 раза чаще, диабетом – в 4 раза, циррозом печени – в 1,5 раза чаще, чем у лиц того же возраста, но с нормальным весом тела.

Возрастные изменения в нервной системе и психике. Динамика основных нервных процессов в связи с возрастом заключается в ослаблении процессов торможения, потере подвижности – лабильности реакции, в повышении порога возбудимости, снижении слуха, зрения. Однако только к 70 годам начинает отмечаться недостаточная концентрация нервных процессов, во многих случаях ведущая к неуравновешенности личности. Не так сильно и неизбежно, как принято считать, изменяются с возрастом психические функции, психическая деятельность. Действительно, такие показатели психики, как память, воля, эмоции, скорость психической реакции, значительно снижаются с возрастом. Однако эти дефекты компенсируются большим психическим опытом личности. Как правило, интеллектуальная деятельность с увеличением возраста не ослабевает. У женщин все возрастные процессы в психической сфере идут более активно, чем у мужчин.

Биологический возраст в психической сфере оценивается по сохранению интереса к внешним событиям, стремлению к активной деятельности, сохранению широких социальных контактов. Это показатели молодости биологического возраста в психике.

Таким образом, оценивать биологический возраст можно на разных уровнях исследования – молекулярном, обменном, на уровне всего организма, личности в целом.

3. Старость – завершающий этап онтогенеза

В старости, так же как и в зрелости, степень возрастных изменений часто не соответствует паспортному возрасту, а темп этих изменений различен. Поэтому проблема биологического возраста в старческий период не исчезает, а приобретает свойственные ей дополнительные оттенки, в том числе медицинские и геронтологические. Теории старения стали создаваться еще в XIX в., однако общей теории онтогенеза, объясняющей старение, до сих пор не существует.

Что же является причиной, механизмом старения? Имеются научные данные о том, что оптимальная продолжительность жизни генетически обусловлена и контролируется специфическим генным комплексом. Открыты особые так называемые временные гены, которые стимулируют появление признаков на различных этапах онтогенеза и тем самым определяют темп процессов жизнедеятельности.

Таким образом, создается определенный ритм включения генорегуляторных механизмов, обуславливающих особенности поздних стадий онтогенеза. Чем медленнее и более плавно работает этот механизм, тем вероятнее достижение большей продолжительности жизни. Согласно этой точке зрения проблема биологического возраста в старости (как и на других этапах онтогенеза) связана с временными соотношениями генов и признаков.

Индивидуальные темпы старения, как и всей возрастной изменчивости, весьма разнообразны. Разнообразен в старости и биологический возраст индивидуумов. Темп старения во многом зависит от среды, поэтому одни стареют быстро, другие – медленно. В значительной степени в ускоренном темпе старения виноват прежде всего наш образ жизни. Это в первую очередь ограничения подвижности при отсутствии ограничения в пище, частые отрицательные эмоции, гигиена труда, умственной работы, отдыха, степень социальных контактов.

Известно, что болезни старости концентрируются главным образом в органах, составляющих главную «экономику» организма: в сердце, легких, мозге. Вот их и нужно тренировать особо.

Обычно при оценке биологического возраста в старости принимают во внимание степень развития сутулости, морщинистости кожи, дряблости мускулатуры, состояние сердечно-сосудистой системы, снижение возможности к запоминанию и другие критерии.

Проявлением *изменчивости индивидуальной продолжительности жизни* является долгожительство. Максимальная, или потенциально возможная продолжительность жизни представителей разных видов животных и растений различна: от нескольких сотен лет (у секвойи

и дуба) до нескольких часов (у насекомых – поденок). Все это связано с принципиально различными механизмами онтогенеза. И среди млекопитающих наблюдается большое разнообразие видовой продолжительности жизни: от 70–80 лет у слона до 1–2 лет у мыши.

Видовой потенциальный предел продолжительности жизни человека генетически запрограммирован как фундаментальное биологическое качество вида и составляет около 95–100 лет. Индивидуальная продолжительность жизни человека может, как известно, колебаться от возраста новорожденности (всего несколько дней) до 100 лет и старше. Массовый выход за пределы этого рубежа всегда был и теперь остается довольно редким событием.

Долгожительство – сложный феномен, обусловленный целым комплексом различных факторов. Существует много различных гипотез, объясняющих это интересное явление у человека.

ЛЕКЦИЯ 14 – 15

ОСНОВЫ ГЕРОНТОЛОГИИ

ПЛАН

1. Понятия старости и старения.
2. Внешние признаки старения.
3. Старение органов движения.
4. Старение основных функциональных систем организма.
5. Преждевременное старение.
6. Долголетие – модель естественного старения.
7. Основные причины и факторы долголетия.
8. Основные гипотезы старения.

Старость – лютая зима для невежды
и время сбора урожая для мудреца.
(народная мудрость)

Старость – дурная привычка, для которой
у активных людей нет времени.
Андре Моруа

Болезнь есть преждевременно приобретенная старость.
Старость – естественная болезнь.
Аристотель

1. Понятия старости и старения

Наука о старости и старении – **геронтология** – изучает нормальный процесс старения человека, его основные проявления и факторы, влияющие на характер, темпы и интенсивность старческих изменений.

Основу геронтологии составляет **биология старения**, однако проблема старения по самой своей сути комплексная: биомедицинская, психологическая, антропологическая, социально-экономическая. Она сформировалась и продолжает развиваться на стыке различных областей знания.

С геронтологией также тесно связана **биология продолжительности жизни** – наука о механизмах, определяющих продолжительность жизни организмов. Она сформировалась как самостоятельная научная дисциплина в начале XX века.

Старение является фундаментальным свойством сложных многоклеточных организмов. Процесс старения человека привлекает к себе по-

вышенное внимание. Однако до сих пор нет его точного определения. В самом обобщенном виде это «...общее обозначение группы явлений, которые приводят к уменьшению предстоящей продолжительности жизни с возрастом» (Комфорт, 1967).

По определению Фролькис (1978) старение – многозвеньевой процесс, неизбежно и закономерно нарастающий во времени и ведущий к сокращению приспособительных возможностей организма, увеличению вероятности смерти.

Заключительный этап старения – **старость** – является результатом нарастающей функциональной недостаточности вследствие внутренних и внешних воздействий, которым человек подвергался в процессе своего развития и последующей жизни. Дается следующее определение старости: «Старость – биопсихологическое и социально-историческое понятие с условными и меняющимися границами на разных этапах историко-эволюционного развития человечества и в различных эколого-популяционных и социальных группах» (Демографический энциклопедический словарь, 1985).

2. Внешние признаки старения

При старении изменяются общие размеры, форма и состав тела, мягкие части лица и покровы (кожа и ее производные).

Рост. Сокращение длины тела при старении связано прежде всего с уплощением межпозвонковых дисков и увеличением сутулости, то есть, развитием *старческого кифоза* – изгиба грудной части позвоночника.

Наиболее выражено увеличение сутулости после 65 лет, но она может проявляться уже после 40 лет, что связано с индивидуальными особенностями осанки, зависящими и от конституции индивида, и от его образа жизни. Считается, что уменьшение роста происходит после 60 лет в среднем на 0,5–1 см за пятилетие.

Масса тела. Масса также снижается от периода зрелости в пожилом и старческом возрасте и особенно у долгожителей. Возрастное уменьшение массы тела у мужчин выражено больше, чем у женщин, кроме долгожителей, где различия, впрочем, незначительны.

Количество мышечной ткани наиболее велико и относительно постоянно в 20–30 лет, затем начинается вначале слабое, а в дальнейшем все нарастающее ее снижение, особенно после 50 лет.

Кожа. Возрастные изменения кожи начинаются обычно после 40 лет. Они особенно сказываются на структуре верхнего (эпидермального) слоя, который утончается и уплощается. К 80 годам его толщина на 25% меньше, чем в 30 лет.

Температура кожи снижается, особенно у долгожителей. Это объясняется общим понижением обменных процессов, но отчасти связано и с

ухудшением кровоснабжения и изменениями в потовых железах. Из-за уменьшения их числа ослабляется выделительная функция кожи.

Значительные изменения претерпевает и волосяной покров. Начиная уже с 30 лет, уменьшается количество волос, они седеют, так как клетки волосяных луковиц теряют способность образовывать пигмент. Хотя рост волос снижается, у пожилых женщин нередко появляются волосы на лице.

3. Старение органов движения

Наиболее частым признаком старения в возрасте старше 45–50 лет является разрежение костной ткани – **остеопороз**. Возрастной остеопороз – универсальный общебиологический процесс, развивающийся по одним и тем же закономерностям у человека и животных. В его основе лежит сложный комплекс преимущественно атрофических изменений кости, которые проявляются на всех уровнях ее организации.

Плотность кости у мужчин в возрасте 70 лет составляет 70% от нормальной, а у женщин – даже 60%. На проявления остеопороза, помимо возраста, влияют эндокринные нарушения, недостаточное питание, пониженная двигательная активность.

Для стареющих людей типичны также явления остеохондроза позвоночника, то есть деструктивные изменения хрящевой ткани межпозвонковых дисков. В старших возрастах они встречаются в 83–98% случаев. Обычно эти изменения происходят в шейном и пояснично-крестцовом отделах (пояснично-крестцовый радикулит).

У лиц старше 45 лет встречается **спондилез**, образование костных разрастаний («шпор») на краях тел позвонков. Возможно, он представляет собой приспособительную реакцию на развивающийся остеохондроз и повышенную подвижность тел позвонков из-за изменений хрящевых дисков. Такие изменения тоже часто встречаются в поясничном отделе позвоночника.

4. Старение основных функциональных систем организма

Значительными в период старения всего организма являются возрастные изменения нейро-эндокринной системы, играющей основную роль в регуляции обменных процессов и жизненных функций.

Нервная система. Структурно старение нервной системы выражается прежде всего в уменьшении количества нервных клеток – нейронов. Это может происходить вскоре после рождения, но заметная их потеря отмечается довольно поздно, начиная с 50–60 лет, и происходит неравномерно в

разных зонах головного мозга стариков. Утрата нейронов в коре головного мозга стариков может достигать 40–50% и более. Вес мозга мужчин 20–30 лет равен в среднем 1394 г, а в 90 лет – всего 1161 г.

Возрастные явления отмечаются также в спинном мозге и периферической нервной системе, а также во всех звеньях вегетативной нервной системы.

Органы чувств. Старение органов чувств изучено пока недостаточно. Наибольшее значение имеют возрастные нарушения *зрения* и *слуха*, которые существенно ограничивают приспособительные возможности человека, особенно у глубоких стариков.

Вкус – эволюционно древнее чувство, которое формируется очень рано и сохраняется до глубокой старости. Все же по некоторым данным, около 80% людей старше 60 лет имеют ослабление вкусовой функции, предположительно, в наибольшей степени к сладкому. Объективно отмечают уменьшение числа вкусовых луковиц с возрастом, начиная с 45 лет, хотя не исключены и компенсаторные процессы.

Обоняние. Мнения о возрастных изменениях функции обоняния достаточно противоречивы. Предполагают, что оно может ослабляться с 45 лет и прогрессивно снижаться после 60 лет. Однако имеются сведения, что у большинства долгожителей 90–135 лет обоняние было сохранено или незначительно снижено.

Сердечно-сосудистая система. В процессе старения существенные изменения затрагивают прежде всего артерии, несущие обогащенную кислородом кровь. В их стенках уменьшается содержание эластина. Уже в 30–40 лет это снижение составляет 5–10%. Начиная с третьего десятилетия, и особенно после 60–65 лет, на стенках сосудов откладываются соли кальция.

Как следствие этих процессов постепенно уменьшается эластичность артерий, снижаются их приспособительные возможности из-за недостаточной способности к расширению и сужению, ослабляется кровоток. Обычно эти изменения больше выражены на нижних конечностях, чем на верхних, и сильнее проявляются с правой стороны тела, чем с левой. Наиболее отчетливы эти изменения в аорте и других крупных стволах.

С возрастом происходят изменения и в венах – увеличивается площадь поперечного сечения, извилистость. Особенно заметными становятся подкожные вены на висках, шее, кистях рук; на ногах они иногда приобретают вид шнурков или желваков. Возрастные изменения затрагивают и сеть мельчайших кровеносных сосудов – капилляров.

Ухудшение кровоснабжения охватывает самые разные системы организма – мозг, мышцы, внутренние органы, то есть, ослабляется общее кровоснабжение тканей и органов, что приводит к развитию переутомления у пожилых и старых людей и повышению артериального давления.

В связи с изменениями крупных сосудов сердце вынуждено затрачивать больше энергии на продвижение крови. В сердечной мышце – миокарде – происходят склеротические изменения. Эти процессы начинаются примерно с 30 лет, особенно, после 40 лет. В старческом возрасте нередко отмечается расширение сердца и ослабление его резервных и приспособительных возможностей, уменьшается сократительная способность сердечной мышцы, она прорастает соединительной тканью.

Система крови. Эта система также затрагивается процессами старения. С возрастом значительно уменьшается масса кроветворных органов, особенно красного костного мозга, который заменяется желтым (жировым) в различных костях.

Пищеварительная система. Старение пищеварительной системы, по сравнению с другими системами, выражено довольно умеренно.

Наиболее выражены возрастные изменения в ротовой полости. Это ослабление жевательной мускулатуры и костей лицевого отдела черепа. Происходит уменьшение размеров нижней и особенно верхней челюсти, изменение прикуса, расположения зубов. Зубы приобретают желтоватый оттенок и различную степень стертости. Для ее оценки предложен так называемый «индекс стертости». Уменьшается масса слюнных желез и снижается их функция.

Дыхательная система. Возрастные изменения наблюдаются прежде всего в костно-мышечном аппарате грудной клетки. Она укорачивается, уплощается с боков и приобретает бочкообразную форму.

В бронхах происходит обызвествление их хрящевого скелета и окостенение в бронхиальном древе. Окостенение обнаруживается обычно на пятом десятилетии жизни, хотя первые костные островки отмечены еще у 20-летнего человека. Результатом является неравномерное сужение просвета, ухудшающее проходимость бронхов.

Легкие в старости уменьшаются в массе и объеме и становятся малоподвижными. Снижается эластичность стенок легочных альвеол, и они растягиваются. При старении уменьшаются общая ёмкость и особенно жизненная ёмкость легких. Поэтому в старости легко появляется одышка при напряженной деятельности. Ослабление легочной вентиляции приводит к большему накоплению в легких пыли. Повышается опасность воспалительных заболеваний бронхов и легких, ухудшается снабжение организма кислородом. Снижается также кислородная насыщенность артериальной крови.

Но в старости существуют и компенсаторные механизмы улучшения функции дыхательной системы, например, учащение дыхания, приводящее к увеличению вентиляции легких. Эти механизмы в условиях покоя обеспечивают нормальный газообмен между легкими и внешней средой. Однако приспособительные возможности и их резервы в преклонные годы ограничены.

Выделительная система. В процессе старения затрагиваются все органы выделительной системы. Почки уменьшаются в массе, особенно после 70 лет. К старости теряется до 1/3–1/2 основных морфофункциональных единиц почек – нефронов. У человека, как и у животных, с возрастом прогрессивно уменьшается число почечных клубочков в результате изменений, которые наступают очень рано, но развиваются очень медленно. До 40 лет существует еще 95% нормальных клубочков, а в 90 лет их остается всего 63%. Изменения затрагивают и другие части нефрона.

Существуют половые различия в характере старения почек. Заметное снижение их функциональной активности раньше начинается у мужчин – на третьем десятилетии жизни, а у женщин – на четвертом десятилетии. В последующем эти различия сглаживаются, особенно на восьмом–девятом десятилетиях, но среди глубоких стариков отмечено более выраженное снижение почечных функций у женщин.

5. Преждевременное старение

Преждевременное старение в отличие от физиологического (естественного) – весьма распространенное явление в различных группах современного человечества.

К синдрому преждевременной старости могут привести многие внешние и внутренние факторы. Особое место по раннему проявлению занимают синдромы преждевременного старения наследственной природы, представляющие уже явную патологию. Это так называемые **прогерии** (от греч. progeros – преждевременно состарившийся).

Различают прогерии детей и взрослых. Прогерия у детей встречается очень редко. В некоторых случаях она проявляется уже в 5–8 месяцев, в других – в 3–4 года. В раннем детстве развитие ребенка протекает нормально, но затем наступает резкое замедление роста и физического развития, и развивается карликовость. Ребенок приобретает старческий облик. Отмечены такие типичные признаки старения, как поседение, облысение, морщинистость кожи, атеросклероз, повышенные холестерин и артериальное давление, кифоз грудного отдела позвоночника. Околощитовидные железы рудиментарны или отсутствуют. Но все же при этом синдроме обычно выражены не все признаки естественного старения, а лишь некоторые. Средняя продолжительность жизни таких больных 13 лет, смерть обычно наступает до 30 лет от коронарной болезни.

Прогерия у взрослых наступает позже, обычно на третьем–четвертом десятилетиях, чаще у мужчин. Рост в это время уже полностью или частично закончен, но есть ряд черт, общих с детской прогерией. Характерны низкорослость, облысение, поседение, тонкая сухая кожа, резкие черты лица, а также остеопороз, обызвествление сосудов, нарушение полового

развития, слабо выраженный диабет взрослых; изменены функции щитовидной и околощитовидных желез. Но в целом состояние организма меньше отклоняется от нормы, чем при детской прогерии. Продолжительность жизни редко превышает 40 лет.

Напоминающие прогерия признаки могут наблюдаться и у животных.

К числу болезней человека наследственной природы с признаками ускоренного старения относятся и синдромы Шерешевского–Тернера (ХО) и Дауна, при которых может быть даже больше признаков старения, чем при других заболеваниях, в том числе и прогерии. При синдроме Шерешевского–Тернера такие признаки появляются уже в 15–17 лет, продолжительность жизни тоже уменьшена.

В литературе описаны также случаи «внезапного старения» у взрослых людей. Они встречаются редко и, как полагают, представляют собой нейро-эндокринную реакцию на тяжелый эмоциональный шок (испуг, страх) или несчастный случай. Эти проявления имеют лишь внешнее сходство с прогерией, они не обусловлены наследственно и могут быть обратимыми. Так, волосы могут выпать за сутки, а на их месте вырастают седые.

6. Долголетие – модель естественного старения

Долголетие – доживание человека до высоких возрастных рубежей. Это социально-биологическое явление. В его основе лежит изменчивость нормальной продолжительности человеческой жизни. Порогом долголетия обычно считается достижение 80 лет и более, зависящее от многих факторов – наследственности, социально-экономических условий, природных воздействий и других.

Высший уровень долголетия – *долгожительство* – 90 лет и старше. Долгожителями обычно становятся люди, у которых существует оптимальный уровень функционирования большинства важнейших физиологических систем; им свойственны широкие адаптивные возможности, что является предпосылкой здоровья и жизнеспособности. Поэтому в определенной степени долгожительство можно рассматривать в качестве модели, наиболее приближающейся к естественному старению.

Примерами долгожителей могут быть старейшая жительница планеты Жанна Кальман (Франция), умершая недавно в возрасте 122 лет «естественной смертью», как считают медики. Она родилась в 1875 году, вела спокойную умеренную жизнь, не переела. Еще в 100 лет каталась на велосипеде и до конца жизни сохраняла ясную голову. Уровень ее интеллекта в 120 лет был сопоставим с интеллектом женщины пожилого возраста. Японец Сикэтио Идзуми умер, прожив 120 лет и 237 дней.

В литературных источниках приводятся случаи еще более высокой продолжительности жизни. Азербайджанец Ширали Муслимов, прожил почти 168 лет (1805–1972). Этот человек был чабаном и всю жизнь проработал на воздухе. Почти 153 года прожил английский фермер–арендатор Томас Парр (1483–1635). Его смерть произошла от случайной причины, а все органы оказались здоровыми, по свидетельству производившего вскрытие знаменитого английского врача Гарвея.

По данным за 2002 год в России среди 30 млн. пожилых людей 20 тысяч перешагнули 100-летний рубеж. А в республике Башкортостан в 2004 году проживало 196 человек старше 100 лет.

Явление долгожительства представляет исключительный интерес и для познания биосоциальной природы человека. Вместе с тем раскрытие сущности этого феномена требует изучения, наряду с самими долгожителями, также и особенностей всей популяции, к которой они принадлежат.

7. Основные причины и факторы долголетия

В науке обсуждается целый ряд факторов, способствующих долголетию. Биологические предпосылки долголетия – наследственность, тип высшей нервной деятельности, изменения в результате перенесенных заболеваний. Экологические факторы – природно-географическая среда, социально-экономические условия.

Генетический фактор. Хотя долгожительство и не является чисто генетической проблемой, в литературе широко обсуждаются предположения о существовании наследственной «продленной программы» жизни, или наследственного комплекса морфо-функциональных показателей, способствующих потенциально хорошему здоровью, или же об отсутствии факторов риска в отношении ряда важнейших возрастных заболеваний.

О роли наследственных факторов в механизме долголетия свидетельствуют результаты изучения близнецовым и генеалогическим методами долгожителей и их семей. Но эта роль проявляется неоднозначно в зависимости от возраста, условий жизни и других обстоятельств. Высказывалось предположение, что на продолжительность жизни влияет большое число малых генов.

Экологические факторы. Роль природной среды (климат, почва, вода, флора, фауна) привлекает все большее внимание в условиях современной технократической цивилизации и все усиливающегося влияния антропогенных факторов.

Как известно, сочетание благоприятных факторов способствует долголетию и даже несколько сглаживает значение наследственных основ, которое проявляется более определенно в менее благоприятных экологических условиях. В то же время сами долгожительские генотипы сформиро-

вались под влиянием этих условий, и они, в свою очередь, необходимы для проявления долголетия.

Традиционное питание также является очень важной слагаемой долголетия. У абхазов и многих других долгожительских групп основу питания составляют продукты земледелия и скотоводства. Рацион включает много фруктов, ягод, орехов, меда, различных овощей, дикорастущих трав и растений. Обычны молочные и кисломолочные продукты, сыры. Употребление сахара, соли и животных жиров ограничено; почти нет супов и бульонов. Им также характерны умеренность в еде, неторопливость, определенные ритуалы. Следует отметить высокое содержание витаминов, особенно витамина С (аскорбиновой кислоты) и Е, оптимальное соотношение микроэлементов, пониженную калорийность, сбалансированность почти по всем основным компонентам питания. Такой тип диеты складывается в раннем детстве и сохраняется в дальнейшем.

Трудовой фактор. Для долгожителей типично раннее начало и позднее окончание трудовой деятельности. По материалам, собранным в Абхазии, почти все долгожители (93%) продолжали работать, их трудовой стаж нередко превышал 60 лет. Занятия характеризуются постоянством и умеренностью нагрузок с обязательным послеобеденным отдыхом.

Работающие долгожители сохраняли хорошую двигательную активность. Показатели выносливости были наибольшими у мужчин 75–79 лет и соответствовали уровню 20–29-летних. А у женщин выносливость была даже больше, чем в молодости. Но у долгожителей (мужчин и женщин) – она была наименьшей. Время реакции у долголетних (80 лет и старше) сопоставимо с этим показателем у молодых. Долгожители характеризовались высокой степенью уравновешенности нервных процессов.

8. Основные гипотезы старения

Несмотря на большой интерес ученых самых разных специальностей к проблеме старения, до сих пор точно не известно, что его вызывает. Нет пока единой универсальной и завершенной теории старения. Есть многочисленные гипотезы, нередко частично совпадающие друг с другом или рассматривающие разные звенья одних и тех же процессов. В целом эти гипотезы затрагивают все уровни – от молекулярного до систем регуляции целостного организма, так как при всей важности и первичной значимости молекулярно-генетических изменений только ими было бы трудно объяснить все многообразие проявлений в общей картине старения человека. На каждом новом уровне биологической организации возникают свои качественно новые механизмы, ведущие к старению.

Молекулярно-генетические гипотезы. Эти гипотезы объясняют процесс старения первичными изменениями генетического аппарата клетки. Большую их часть можно подразделить на два основных варианта.

В первом случае возрастные изменения генетического аппарата клеток рассматриваются как наследственно запрограммированные, во втором – как случайные. Таким образом, старение может являться запрограммированным закономерным процессом, логическим следствием роста и созревания организма, либо результатом накопления случайных ошибок в системе хранения и передачи генетической информации.

Если придерживаться первого мнения, то старение, по сути, становится продолжением развития, в течение которого в определенной, закрепленной в эволюции последовательности включаются и выключаются различные участки генома. Тогда при «растягивании» программы развития замедляется работа «биологических часов», задающих темп программе старения. Например, в опытах с ограничением питания в молодом возрасте (животные с «продленной жизнью») происходит замедление роста, а, следовательно, и старения. Предполагается, что замедление роста, отодвигание полового созревания и достижения окончательных размеров тела приводит к увеличению продолжительности жизни. То есть, старение, как и другие этапы онтогенеза, контролируется генами.

Гено-регуляторная гипотеза. Согласно этой концепции первичные изменения происходят в регуляторных генах – наиболее активных и наименее защищенных структурах ДНК. Предполагается, что эти гены могут определять темп и последовательность включения и выключения тех генов (структурных), от которых зависят возрастные изменения в структуре и функции клеток. Прямых доказательств возрастных изменений ДНК немного. В последнее время высказывалось предположение о связи старения с участками ДНК, часть которых сокращается в размерах при старении. Сообщалось и об открытии особого хромосомного фермента, препятствующего старению ДНК и способного омолаживать клетки человека.

Гипотеза ошибок. Она впервые была предложена Л.Оргелем (1963). Основывается эта гипотеза на предположении, что основной причиной старения является накопление с возрастом генетических повреждений в результате мутаций, которые могут быть как случайными (спонтанными), так и вызванными различными повреждающими факторами: (ионизирующая радиация, стрессы, ультрафиолетовые лучи, вирусы, накопление в организме побочных продуктов химических реакций). Гены, таким образом, могут просто терять способность правильно регулировать те или иные активности в связи с накоплением повреждений ДНК.

Свободнорадикальная гипотеза. В этой гипотезе особое значение придается так называемым «свободным радикалам» – высокоактивным химическим частицам. С возрастом они накапливаются в тканях и в силу

своей активности могут в конечном итоге ухудшать работу клеток и повреждать ДНК.

Нейро-эндокринные и иммунные гипотезы. С самого начала активно разрабатывались гипотезы, связывающие ведущие механизмы старения на уровне организма с первичными сдвигами в нейро-эндокринной системе, которые могут привести к вторичным изменениям в тканях. При старении изменяется функция не одной какой-либо железы (гипофиза, щитовидной, половых желез и т.д.), а вся нейро-эндокринная ситуация организма.

Довольно широкую известность получили гипотезы, связывающие старение с первичными изменениями в гипоталамусе. Гипоталамус – отдел промежуточного мозга, генератор биологических ритмов организма, играющий ведущую роль в регуляции деятельности желез внутренней секреции. Согласно гипотезе «гипоталамических часов» (Дильман, 1968, 1976), старость рассматривается как нарушение внутренней среды организма, связанное с нарастанием активности гипоталамуса. В итоге в пожилом возрасте резко увеличивается секреция гипоталамических гормонов (либеринов) и ряда гормонов гипофиза (гонадотропинов, соматотропина), а также инсулина. Но наряду со стимуляцией одних структур гипоталамуса, другие при старении снижают свою активность, что приводит к «разрегулированию» многих сторон обмена и функций организма.

Опыт создания общебиологической комплексной теории старения целостного организма отражен в **адаптационно-регуляторной гипотезе** (Фролькис, 1970, 1975). Она опирается на общее представление об изменениях саморегуляции организма на разных уровнях его организации как причинах старения. Следствием этих процессов являются сдвиги в адаптивных возможностях организма. Благодаря неравномерному характеру этих возрастных изменений, приспособительные механизмы развиваются на разных уровнях жизнедеятельности, начиная с регуляторных генов.

Наряду с возрастной инволюцией, угасанием, нарушениями обменно-гормонального статуса и ряда функций, период старения характеризуется также возникновением важных адаптивных механизмов. Так, например, при падении секреции гормонов щитовидной железы повышается чувствительность к ним соответствующих тканей («мишеней»).

Особые приспособительные механизмы, характерные только для человека, – это высокий уровень социально-трудовой деятельности, активности, что позволяет сохранить умственную и физическую работоспособность до глубокой старости. Они тормозят старение и способствуют увеличению продолжительности жизни. Такое понимание механизмов старения согласуется с представлением о нем как о развивающейся в эволюции адаптации.

К молекулярно-генетическим и нейроэндокринным гипотезам непосредственно примыкают и **иммунные гипотезы** старения. Иммунная

система тесно связана с адаптацией, приспособлением организма к стрессу, вызываемому изменениями окружающей среды. При старении функция иммунной системы снижена, она теряет свою эффективность в выполнении ряда специфических задач.

Лимфоидная гипотеза. Этот новый вариант иммунной теории старения основывается на представлении о старении как возрастном снижении интенсивности самообновления организма и утрате его сопротивляемости, на несомненной связи иммунной системы со старением и длительностью предстоящей жизни (Подколзин, Донцов, 1996).

Предполагается, что причиной рано наступающего снижения иммунных функций является необходимость ограничения роста, причем, лимфоцитам приписывается контроль над процессами деления самых различных типов клеток, а следовательно, участие в ключевых механизмах реализации программы роста. Ослабление этой функции лимфоцитов может предопределить и снижение потенциальной способности клеток к делению в старости.

Морфологическим субстратом старения, по мнению авторов гипотезы, является гипоталамус, который оказывает первичное регулирующее влияние на иммунную систему. В качестве аргумента приводятся результаты пересадки регуляторных ядер гипоталамуса старым животным, что позволило восстановить у них ряд частных функций (половую, иммунную и др.) и достичь некоторых показателей общего омоложения.

Таким образом, к настоящему времени собрано огромное количество фундаментальных данных о сущности, особенностях и механизмах процессов старения на разных уровнях биологической организации. Хотя предложено уже около 300 гипотез, действенной полноценной теории онтогенеза пока еще нет. Безусловно, она вберет в себя многое из того, что содержится в современных гипотезах.

Очевидно, что поскольку старение человека определяется, по крайней мере, двумя группами факторов – *генетическими* и *экологическими*, то не существует какой-то единственной универсальной причины старения, а есть множество частично взаимосвязанных и независимых механизмов как запрограммированных, так и случайных, которые и составляют комплексный феномен – старение.

ЛЕКЦИЯ 16

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИИ РАЗМНОЖЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

ПЛАН

1. Фундаментальные задачи биологии индивидуального развития.
2. Прикладные задачи биологии индивидуального развития.

1. Фундаментальные задачи биологии индивидуального развития

Необходимо еще раз выделить фундаментальные проблемы, разработка которых в ближайшее время создаст основу для значительного прогресса в биологии развития. Прежде всего это выяснение *молекулярно-генетических* механизмов развития. В настоящее время эта задача решается, а в ближайшие годы будет решаться все более широко с использованием новейших достижений молекулярной генетики и *генной инженерии*.

Генная инженерия – это комплекс методов, разработанных в молекулярной генетике, позволяющих манипулировать с генами. В результате этих манипуляций исследователь получает возможность выделить в чистом виде и размножить любой ген, исследовать его структуру, выяснить, какие области кодируют белок и какие участвуют в процессах регуляции. Такие изолированные гены с установленной структурой вводят в бактериальную клетку, соматические клетки животных и человека, культивируемые вне организма, и исследователь получает возможность изучать закономерности их экспрессии и структурно-функциональных взаимоотношений с другими генами и с геномом в целом.

В последнее время разрабатываются подходы к введению таких генов в развивающийся эмбрион, а следовательно, во взрослый многоклеточный организм, т.е. открываются перспективы для *генной инженерии эукариотических организмов*. Сейчас ясно, что наиболее перспективен путь введения генов в яйцеклетки и ранние эмбрионы многоклеточного организма, когда будущий организм представлен одной или несколькими клетками, которые в генетическом отношении адекватны взрослой особи. Иначе говоря, зародилось направление генной инженерии высших организмов, которое развивается на стыке эмбриологии и молекулярной генетики и получило название *эмбриогенетики*. Речь идет об эмбриогенетической инженерии, открывающей большие перспективы в изучении структуры, функции и механизмов регуляции генов и генетического аппарата в индивидуальном развитии и во взрослом организме животных (и

человека). Уже известны примеры успешных попыток ввести гены вирусов в животный организм вышеописанным способом, однако реализация возможностей этого направления только начинается. Это направление обещает дать очень многое для разработки общебиологической проблемы – раскрытия принципов регулирования функций генов у эукариот.

Проблема роли наследственности в индивидуальном развитии не ограничивается молекулярно-генетическим аспектом. Уже говорилось о важном значении *эпигенетических* (эпигеномных) механизмов в клеточной наследственности, раскрытие которых необходимо для выяснения природы факторов компетенции, детерминации и их реализации в виде конкретных дифференцировочных программ.

Фундаментальное значение для понимания закономерностей индивидуального развития имеет выяснение механизмов и роли *межклеточных, межтканевых* и *межсистемных* взаимодействий. Сейчас известно, что эти взаимодействия лежат в основе как дифференцировочных, так и интегративных процессов. Иначе говоря, межклеточные взаимодействия – это механизмы, которые, включая молекулярно-генетический и клеточный уровни, формируют следующий по сложности уровень (клеточно-тканевый, органнй и организменный) механизмов, регулирующих индивидуальное развитие. Познание межклеточных механизмов дает ключ к пониманию таких процессов, как индукция, дифференцировка, морфогенез. Более того, оно открывает и путь к пониманию природы *целостности* развивающейся особи – высшего уровня механизмов индивидуального развития. Сформулированную еще в конце прошлого века проблему целостности, несмотря на ряд ценных идей и экспериментальных фактов, до сих пор не удалось существенно продвинуть вперед.

Решение всех этих и других фундаментальных задач есть путь к главной цели биологии индивидуального развития – созданию *единой теории индивидуального развития организмов*.

2. Прикладные задачи биологии индивидуального развития

В настоящее время в биологии индивидуального развития создаются предпосылки, которые позволят разрешить многие прикладные проблемы медицины и сельского хозяйства. Остановимся на некоторых важных прикладных задачах.

Неоценим вклад нашей отечественной науки в области регенерации костей и внутренних органов. Сотни людей, страдавших от переломов или врожденных дефектов конечностей, излечены методом Г.А.Илизарова. Эмбриологи внесли и вносят большой вклад в разработку и совершенствование методов искусственного размножения животных. В практику рыбоводства прочно вошел «русский метод» искусственного оплодотворения икры, мето-

ды искусственного осеменения сельскохозяйственных животных хранящейся в замороженном виде спермой высокопородных самцов. Искусственное осеменение в рыбоводстве и животноводстве – лишь первые шаги на пути создания технологии, которая позволит не только воспроизводить, но и управлять размножением животных.

Это важно не только для решения задач животноводства, но и для увеличения численности диких животных, особенно редких и вымирающих видов. Суть этих разрабатываемых подходов состоит в умении стимулировать созревание большого числа ооцитов для получения яйцеклеток в тех случаях, когда их число в норме ограничено (например, у млекопитающих). Это позволяет сохранить их жизнеспособными, оплодотворить и получить из них потомство.

У млекопитающих решение такой задачи связано с умением трансплантировать оплодотворенную яйцеклетку или эмбрион в матку той же самки, от которой они получены, или другим самкам. В любом случае самка-реципиент должна находиться в той фазе полового цикла, когда ее матка готова к имплантации зародыша. Любая половозрелая самка может быть искусственно путем специальных гормональных воздействий переведена в эту фазу начала беременности, но без зачатия; таких самок называют «ложно беременными». Эмбрионы, трансплантированные в матку ложно беременных самок, способны нормально имплантироваться и развиваться. Этот метод известен как метод трансплантации эмбрионов и основан на умении управлять (с помощью гормонов) половым циклом самок и манипулировать ооцитами, яйцеклетками и ранними эмбрионами (предимплантационными). Этот метод уже используется в экспериментальных и племенных хозяйствах для быстрого размножения ценных пород крупного и мелкого рогатого скота, свиней, пушных зверей.

Например, с помощью этих операций можно за один прием вызвать до 60 овуляций и трансплантировать полученные зиготы или (что надежнее) эмбрионы на стадии морулы десяткам самок-реципиентов любой породы. При этом в матку одной коровы можно трансплантировать по два эмбриона (по одному в каждый рог), получая, таким образом, двойню. В рамках метода трансплантации число двоен в потомстве удается повысить до 70%. 10–20-кратное увеличение численности потомства нужной родительской пары с помощью техники трансплантации уже реальное, но дорогое мероприятие, т.е. экономически недостаточно рентабельно. В настоящее время этим способом получают десятки и сотни тысяч сельскохозяйственных животных.

Одна из причин низкой эффективности метода – ограниченная жизнеспособность яйцеклеток и эмбрионов, что сопряжено с необходимостью их немедленной пересадки после вымывания из половых путей. Поэтому самки-реципиенты должны быть заранее подготовлены. Эта трудность уже преодолевается, зародыши можно культивировать некоторое время в питательных средах, их можно законсервировать путем глубокого замораживания в при-

сутствии специальных консервантов и хранить на протяжении многих месяцев. При этом 40–70% эмбрионов сохраняет способность к дальнейшему нормальному развитию. Метод криоконсервации позволяет существенно улучшить данный способ размножения: можно создавать банки эмбрионов, перевозить их в другие хозяйства и т.д. Перевозка эмбрионов позволяет преодолеть многие трудности в племенной работе, связанные с ограничениями (и дороговизной) ввоза (или вывоза) племенных животных.

Другая проблема, решение которой таит в себе большие возможности для животноводства, – это создание с помощью эмбриологических манипуляций методов получения *генетических копий (клонов)* животных. Животные за редким исключением размножаются половым способом. В результате объединения в зиготе мужского и женского геномов возникают новые генотипы, и даже потомство одной родительской пары генетически неоднородно. Тем самым половой процесс, обеспечивая необходимое для жизнеспособности вида генетическое разнообразие, создает трудности в точном воспроизводстве и размножении выдающихся по своим породным качествам особей сельскохозяйственных животных, которые создаются в результате длительной селекционной работы. Нужно найти возможность получать потомство, которое было бы точной генетической копией подобной особи, ее клоном. Половым размножением клонирование обеспечить невозможно, необходимы «вегетативные» способы размножения. У бактерий, большая часть жизненного цикла которых представлена гаплоидной фазой, обычный способ размножения (деление) ведет к образованию клонов. У растений наряду с половым широко распространено вегетативное размножение, что также позволяет размножить генотип одной особи. Кроме того, половозрелое растение может быть выращено из одной соматической клетки, благодаря чему может быть получена целая популяция растений – клон.

У животных в настоящее время не удается заставить соматическую клетку развиваться в многоклеточный организм, поэтому проблема создания генетических копий животных связана с преодолением больших научных и технических трудностей. Однако уже существует ряд методов клонирования. Так, с помощью амейотического партеногенеза у шелкопряда получают в массе генетически идентичных самок, а с помощью мейотического партеногенеза и андрогенеза – самцов.

Таким образом, эти методы позволяют иметь генетические копии и одновременно регулировать пол, т.е. решать еще одну важную прикладную задачу. У млекопитающих партеногенетическое развитие зародышей останавливается на ранних стадиях, и этим путем еще не удалось получить взрослых животных. Причины их нежизнеспособности не выяснены. Однако известно, что они связаны не с отсутствием в зародыше хромосом самца, а с тем, что яйцеклетки, которые не прошли через стадию нормального оплодотворения, недоактивированы. Если же яйцеклетку мыши оплодотворить, а затем с помощью микрохирургической операции удалить мужской пронуклеус, оставив

женский, то такой зародыш, культивировавшийся некоторое время в среде, содержащей цитохалазин В, развивается до взрослого состояния. Цитохалазин В блокирует цитотомию, не препятствуя удвоению хромосом. В его присутствии женский пронуклеус удваивается, но цитотомии не происходит, и гаплоидный зародыш преобразуется в диплоидный – развивается гиногенетическая особь. Этим способом в 1979 г. К.Ильменси и П.Хоппе впервые получили гиногенетическое потомство у мышей. Как и следовало ожидать, в потомстве были одни самки (каждая особь содержала XX-пары гоносом, возникших в результате удвоения X-хромосомы на стадии, когда под влиянием цитохалазина В произошла диплоидизация клеток зародыша).

Поскольку *однойцовые близнецы* являются точными генетическими копиями, но в природе очень редки, разрабатываются подходы к их искусственному получению в больших количествах. Если двухклеточный эмбрион мыши поместить в среду с ферментом проназой, расщепляющим белки, оболочка размягчается, бластомеры разъединяются и способны развиваться до стадии бластоцисты. Хотя генетически такие близнецовые эмбрионы идентичны, они отличаются по массе (числу клеток). Однако до сих пор еще не удалось получить взрослых мышей-близнецов, так как такие зародыши погибают после трансплантации. В Англии с помощью этого приема впервые удалось получить 5 пар близнецов-ягнят и близнецов крупного рогатого скота.

Но один из наиболее перспективных подходов – это клонирование путем трансплантации ядер соматических клеток в энуклеированные яйцеклетки. Эта задача технически решена на млекопитающих (мыши). К.Ильменси и П.Хоппе трансплантировали ядра из внутренней клеточной массы раннего эмбриона мыши в энуклеированные яйцеклетки, получили из них бластоцисты и трансплантировали их в матку «приемной» матери. Подобные операции, по-видимому, удастся осуществить и на сельскохозяйственных животных, т.е. клонировать их.

Существуют важные медицинские аспекты работы с яйцеклетками и эмбрионами. Один из них – оказание помощи женщинам при некоторых формах бесплодия (непроходимость труб). Впервые в Англии, а затем и в других странах успешно проведены операции по извлечению из яичника женщины ооцитов, их выращиванию в пробирке, оплодотворению и трансплантации в матку матери. Эти операции завершились рождением нормальных детей.

Благодаря методу трансплантации яйцеклеток, начиная с 1978 г. (когда в Англии родилась первая девочка Лесли Броун), во всем мире появились на свет 150 вполне здоровых детей. Эта техника за короткий срок из уникальной стала обычной клинической процедурой, хотя не каждая операция завершается успешно.

Культивирование яйцеклеток и эмбрионов вне организма впервые открыло перспективу исследования малоизвестного предимплантацион-

ного периода раннего развития человека. Ввиду того, что в естественных условиях информацию об этом периоде развития получить трудно, недостаточно изучено и действие лекарственных соединений и других факторов на состояние зародыша в предимплантационный период. Культивирование же позволяет восполнить этот пробел, более эффективно разрабатывать контрацептивные средства, выяснять причины бесплодия, связанные с функцией яйцеводов, и т.д.

Культивирование ранних зародышей открыло также возможность раннего определения (пока с целью отбора для трансплантации) эмбрионов нужного пола. В этом направлении достигнуты уже некоторые успехи на сельскохозяйственных животных. Оказалось, что если на стадии бластоцисты от трофобласта отделить небольшое число клеток, то это не влияет на последующее развитие эмбриона. Удаленные же клетки некоторое время можно культивировать в питательных средах, затем из них готовят препараты метафазных пластинок и по хромосомам определяют пол эмбриона. Все это время эмбрионы можно сохранять жизнеспособными (например, путем криоконсервации) и после определения пола отбирать те, которые нужны для трансплантации. Этот подход будет иметь большое практическое значение в животноводстве.

Манипулирование эмбрионами открывает большие возможности и для решения других медицинских и медико-биологических проблем (например, в онкологии, тератологии, в лечении наследственных заболеваний). Так, представляют интерес опыты с инъекциями тератокарциномных клеток в бластоцисты мышей (получение «инъекционных химер»), проведенные в лаборатории американской исследовательницы Б.Минц. Оказалось, что в некоторых случаях тератокарциномные клетки, введенные в бластоцисту, принимают участие в дифференцировке нормальных тканей – «нормализуются» в ходе развития. Несмотря на то, что эти интересные результаты еще не всегда поддаются объяснению, можно ожидать, что это направление работ откроет возможности диагностики некоторых видов рака путем введения малигнизированных клеток в бластоцисты и последующего анализа потомства этих клеток в органах и тканях взрослого организма.

Подобный биологический тест мог бы позволить отсортировать клетки, полностью утратившие способность к нормальному развитию, от тех, функция которых еще может быть восстановлена. В этом плане развивающийся эмбрион – наиболее адекватная система для проверки потенций клетки, а механизмы эмбриональной регуляции, создающие для нее максимально благоприятные условия, способствовали бы нормализации нарушений, возникших в результате малигнизации.

Есть основания предполагать, что с помощью методов эмбриогенетической инженерии можно будет решить и задачу *терапии генов*. В генофонде человечества уже зарегистрировано свыше 2000 дефектных генов, которые продолжают накапливаться и служат причиной наследст-

венных болезней. Эти болезни не поддаются кардинальному излечению, и дефектные гены в неизменном виде передаются потомству. Современные медицинские средства способны лишь облегчить страдания больных, охватывая весьма ограниченный ряд таких болезней (например, случаи, когда из-за дефекта в гене в организме отсутствует какой-либо гормон или другой продукт, который может быть восполнен введением извне). Однако негативные последствия от присутствия в геноме дефектных генов преодолеть таким путем в большинстве случаев невозможно. Таковы многочисленные генные мутации, которые проявляются в эмбриогенезе и приводят к нарушениям развития органов и тканей.

Теоретически, исходя из современных представлений, избавиться от дефектного гена можно лишь путем его замены нормальным геном, что уже реализуется с помощью генетической трансформации на микроорганизмах. В настоящее время показано, что у животных генетическая трансформация, по-видимому, будет осуществляться путем введения нормальных генов в их яйцеклетки (зиготы). Ожидается, что этим способом удастся заменять дефектные гены у животных, которые также имеют наследственные болезни. Будет ли такая же возможность когда-либо реализована в медицинской генетике, сказать трудно, поскольку это всегда связано с решением не только научно-технических, но и морально-этических проблем.

Таким образом, современная эмбриология открывает новые возможности для решения прикладных задач, но осуществление этих возможностей зависит от прогресса фундаментальных исследований, которые проводятся в лабораториях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипчук Ю.П. Гистология с основами эмбриологии. – М.: Просвещение, 1983. – 240с.
2. Белоусов Л.В. Введение в общую эмбриологию. – М.: Изд-во МГУ, 1980. – 210с.
3. Белоусов Л.В. Основы общей эмбриологии. – М.: Изд-во МГУ, 1993. – 301с.
4. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. – М.: Наука, 1991. – 180с.
5. Газарян К.Г., Белоусов Л.В. Биология индивидуального развития животных. – М.: Высшая школа, 1983. – 287с.
6. Гердон Дж. Регуляция функции генов в развитии животных. – М.: Мир, 1977.
7. Гилберт С. Биология развития. Т. 1–3. – М.: Мир, 1993–1995.
8. Голиченков В.А. Биология развития. – М.: Изд-во МГУ, 1991. – 144с.
9. Голиченков В.А., Иванов Е.А., Никерясова Е.Н. Эмбриология. – М.: Издат. центр «Академия», 2004. – 224с.
10. Голиченков В.А. и др. Практикум по эмбриологии. – М.: Издат. центр «Академия», 2004. – 208с.
11. Короткова Г.П. Регенерация животных. – СПб.: Изд-во СГПУ, 1997. – 497с.
12. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. – М.: Наука, 1999. – 253с.
13. Мяделец О.Д. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии. – М.: Мед. кн., Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 367с.
14. Павловский О. М. Биологический возраст: экологический аспект // В сб.: Экологические проблемы антропологии. Итоги науки и техники, серия Антропология. – Т. I. – М.: ВИНТИ, 1985.
15. Павловский О. М. Биологический возраст человека. – М., 1987.
16. Рябов К.П. Гистология с основами эмбриологии. – Минск: Высшэйшая школа, 1990. – 255с.
17. Токин Б.П. Общая эмбриология. – М.: Высшая школа, 1987. – 480 с.
18. Хрисанфова Е.Н. Основы геронтологии. – М.: Гуман. изд. центр ВЛАДОС, 1999. – 160с.
19. Ярыгин В.Н., Васильева В.И., Волков И.Н., Синельщикова В.В. Биология. Кн. 1. – М.: Высшая школа, 2003. – 432с.
20. Ярыгин В.Н., Волков И.Н., Васильева В.И., Синельщикова В.В., Козлова И.И. – Биология. – М.: Гуман. изд. центр ВЛАДОС, 2001. – 464с.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ЛЕКЦИЯ 1 ИСТОКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ БИОЛОГИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ	4
ЛЕКЦИЯ 2 РАЗМНОЖЕНИЕ ОРГАНИЗМОВ	25
ЛЕКЦИЯ 3 ПРОГЕНЕЗ	32
ЛЕКЦИЯ 4 – 5 НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ	40
ЛЕКЦИЯ 6 – 7 ЭМБРИОГЕНЕЗ ХОРДОВЫХ ЖИВОТНЫХ	53
ЛЕКЦИЯ 8 ОСОБЕННОСТИ ЭМБРИОГЕНЕЗА МЛЕКОПИТАЮЩИХ	69
ЛЕКЦИЯ 9 ИНДИВИДУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМОВ	76
ЛЕКЦИЯ 10 ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ	90
ЛЕКЦИЯ 11 ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ	100
ЛЕКЦИЯ 12 РЕГЕНЕРАЦИЯ В ПРОЦЕССЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМОВ	106
ЛЕКЦИЯ 13 БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ ЧЕЛОВЕКА	112
ЛЕКЦИЯ 14 – 15 ОСНОВЫ ГЕРОНТОЛОГИИ	119
ЛЕКЦИЯ 16 ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИИ РАЗМНОЖЕНИЯ И РАЗВИТИЯ	131
ЛИТЕРАТУРА	138

Учебное издание

БИОЛОГИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ И РАЗВИТИЯ

КУРС ЛЕКЦИЙ

Автор–сост. Абросимова Ольга Алексеевна

Редактор Т.В. Подкопаева
Технический редактор И.В. Пономарев

Лиц. на издат. деят. Б848421 от 03.11.2000 г. Подписано в печать 25.09.2006.
Формат 60X84/16. Компьютерный набор. Гарнитура Times New Roman.
Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. – 9,0. Уч.-изд. л. – 8,8.
Тираж 100 экз. Заказ №

ИПК БГПУ 450000, г.Уфа, ул. Октябрьской революции, За