

соседних пар нуклеотидов на мутации в данной паре (см. [106]). Теория явлений развития, основанная на информационных подходах, еще не разработана. Есть основания думать, что эти подходы окажутся весьма полезными.

§ 9.9. ОНТОГЕНЕЗ

Индивидуальное, онтогенетическое развитие многоклеточного организма, начинающееся в яйцеклетке еще до ее оплодотворения, представляет собой сложнейшую совокупность процессов, упорядоченных во времени и в пространстве. Приведем в этом разделе некоторые основные факты, установленные в результате биологических исследований (см. [107—113]).

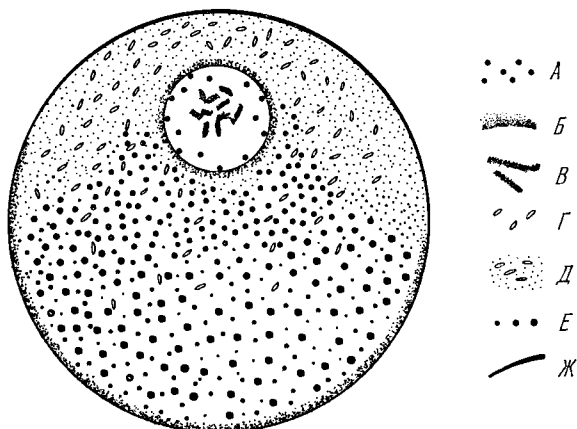


Рис. 9.10. Схема яйцеклетки лягушки перед оплодотворением.

А — рибосомы, Б — молекулы РНК, В — хромосомы типа «ламповых щеток», Г — митохондрии, Д — желточное ядро, Е — желточные пластины, Ж — черный пигмент.

Онтогенез включает три основных процесса — дифференцировку клеток, рост, т. е. увеличение массы развивающейся системы, и морфогенез, т. е. возникновение определенных органов и организма в целом. Дифференцировке клеток, сопутствующей митозам, предшествует регионализация, т. е. пространственная и функциональная дифференцировка материала исходной яйцеклетки. На рис. 9.10 схематически изображена яйцеклетка лягушки на заключительной стадии ее роста перед оплодотворением [114]. Зрелое яйцо обладает полярностью, его содержимое распределено неравномерно, упорядоченным образом. В распределении веществ в цитоплазме наблюдаются отчетливые градиенты, параллельные оси яйца. Цитоплазма обладает радиальной симметрией в плоскостях, перпендикулярных оси яйца. Не-

задолго до оплодотворения или сразу после него радиальная симметрия яйца лягушки сменяется двусторонней с образованием так называемого *серого серпа*. Эта симметрия сохраняется и у головастиков, развивающихся из оплодотворенного яйца. При изменении симметрии происходит изменение распределения компонентов цитоплазмы. Будущий зародыш оказывается полностью детерминированным расположением и спецификой компонентов яйца — определенные его участки ответственны за будущие органы и ткани.

Дифференцировка в пределах одной клетки свойственна и сперматозоиду, формируемому из сперматиды. Созревший сперматозоид состоит, грубо говоря, из трех частей, различающихся структурой и функцией. Головка ответственна за генетическую и активирующую функцию, средняя часть — за метаболическую и хвост — за двигательную функцию. Роль сперматозоида двоякая — он вносит в яйцеклетку отцовский геном и служит триггером для последующего развития, идущего через митозы. Одноклеточные животные — *Protozoa* — характеризуются далеко идущей дифференцировкой, это сложные организмы, достигающие практически макроскопических размеров. Более того, уже вирусы и фаги имеют сложную функциональную структуру.

Схема последующего развития зиготы показана на рис. 9.11. Первый период эмбрионального развития называется *дроблением*, клетки, образующиеся на ранних стадиях дробления, — *бластомерами*. Дробление представляет собой разделение оплодотворенного яйца на клетки, меньшие по размеру. Материал зиготы подвергается при этом некоторому перераспределению. В результате дробления возникает *бластула* — компактная система клеток, содержащая между бластомерами анимального (верхнего) полушария пространство, заполненное жидкостью, — *бластоцель*.

Следующая стадия развития, наступающая после того, как бластула содержит уже десятки тысяч клеток — *гастрюляция*. На этой стадии в результате активного перемещения клеток

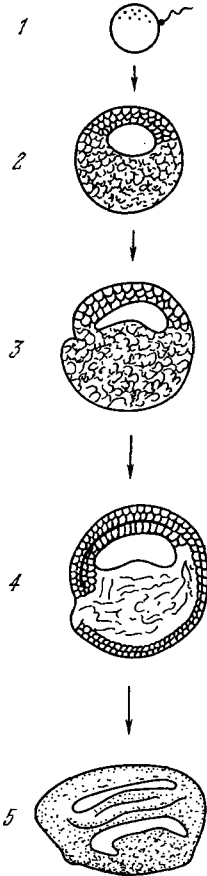


Рис. 9.11. Схема стадий онтогенеза.

1 — оплодотворение яйца, 2 — средняя бластула, 3 — поздняя бластула, 4 — гастрюла, 5 — нейрула.

образуется *гастрюла* — зародыш, имеющий сложное строение. Гастрюляция начинается с появлением углубления — *губы бластопора* — около вегетативного края серого серпа. Губа бластопора является участком, через который клетки, ранее находившиеся на поверхности, мигрируют внутрь зародыша. Происходит инвагинация вегетативной области бластулы, бластоцель исчезает и внутри зародыша создается полость, именуемая *первичной кишкой*. На стадии гастрюлы возникают три различающиеся группы клеток. Клетки, находящиеся на поверхности зародыша, образуют *эктодерму*, клетки, образующие дно и боковые стенки первичной кишки, — *энтодерму*, а клетки крыши, закрывающей первичную кишку, — *мезодерму*.

Вслед за гастрюляцией происходит дальнейшее перемещение клеток и морфогенез. На дорзальной стороне зародыша из эктодермы образуется пласт клеток, из которого в дальнейшем возникает нервная трубка — предшественник головного и спинного мозга. Это — стадия *нейруляции*. Одновременно энтодерма превращается в трубку — будущую кишку, выросты которой затем преобразуются в печень и легкие. Из мезодермы формируется хорда, большая часть скелета, почки и т. д. Таким образом на стадии нейруляции происходит *органогенез* — возникновение специализированных органов животного.

Для понимания сущности этих сложнейших процессов, описанных здесь предельно кратко, весьма важны эксперименты по пересадке клеток, проводимые на различных стадиях развития зародыша. Если на стадии бластулы поменять местами участок, отвечающий презумптивному брюшному эпидермису, и участок, находящийся в области презумптивного головного мозга, то зародыш развивается нормально. Отсюда следует, что на стадии бластулы клетки обоих участков эквивалентны в смысле дальнейшего развития. Такой же опыт, проведенный после завершения гастрюляции, дает совершенно иной результат. Презумптивный эпидермис, помещенный на место презумптивного мозга, развивается только в эпидермис, презумптивный мозг развивается в мозг и на месте эпидермиса. Если трансплантация презумптивного глаза проведена на стадии поздней бластулы или ранней гастрюлы, то презумптивный глаз образует тот или иной орган, в зависимости от места, в которое он пересажен. Напротив, на стадии нейрулы презумптивный глаз развивается в глаз в любом месте [108, 109]. Потенции клеток и тканей сужаются и специализируются, незаменимость, ценность информации возрастает в ходе онтогенеза.

При развитии насекомых — плодовой мушки дрозофилы — клетки одного типа дифференцируются сразу, из них образуется тело личинки насекомого со всеми ее органами. Клетки другого типа остаются в эмбриональном состоянии, входя в состав им-

гинальных дисков. На стадии куколки большая часть органов рассасывается, их клетки разрушаются. На этой стадии клетки дисков дифференцируются, превращаясь в специализированные клетки имаго — взрослой мухи. Опыты по трансплантации клеток диска в личинку и во взрослое насекомое показали, что отдельные клетки дисков запрограммированы для специфической дифференцировки. Напротив, клетки личинки, пересаженные в брюшко взрослой дрозофилы, не дифференцируются, но делятся неограниченно. С другой стороны, трансплантаты мужского генитального диска ведут себя своеобразно. В течение нескольких генераций они развиваются в соответствии с исходной детерминацией, а затем испытывают «трансдетерминацию», превращаясь в органы, в норме возникающие лишь из клеток имагинального зачатка головы или ноги соответственно. Хадорн, проводивший эти интересные опыты, считает, что в процессе трансдетерминации происходит изменение активности генов — вместо одних генов начинают действовать другие [114].

Из всей системы представлений современной биологии следует, что индивидуальная особь, фенотип, возникает в результате рецепции содержания, ценности генетической информации. Соответственно можно говорить об эпигенетике, как о ветви биологии, изучающей причинные взаимодействия между генами и их продуктами, образующими фенотип [107, 115].

Представим очень грубую схему эпигенетики. Гены продуцируют белки. Белки-ферменты катализируют метаболические процессы в цитоплазме. Уже в пределах одной клетки реализуется множество обратных связей между компонентами цитоплазмы, возникшими в результате действия генов, и генами. Действие генов оказывается регулируемым, уже на стадии дробления реализованы межклеточные взаимодействия, также оказывающие мощное регулирующее влияние на действие генов. Значение внутриклеточной регуляции в эпигенетике ярко демонстрируется опытами, проведенными над клетками морского ежа (см. [108]). Если разделить первые два бластомера и культивировать их независимо друг от друга, то получаются две нормальные личинки половинного размера. Если на более поздней стадии дробления расщепить пополам клеточную массу в плоскости, проходящей через анимальный и вегетативный полюса, то вновь получаются две нормальные личинки. Однако, если разделить яйцо морского ежа в плоскости, перпендикулярной анимально-вегетативной оси, и оплодотворить половину, не содержащую ядро, то из обеих половин получатся две различные аномальные личинки. Для нормального развития необходимы все компоненты цитоплазмы.

Гурвич предложил формальный метод трактовки межклеточных взаимодействий в морфогенезе, связав с каждой клеткой

некоторое «биологическое поле», выходящее за пределы клетки и влияющее на ее соседей. Поля нескольких клеток векторно суммируются и вызывают перемещение клеток, необходимое для формообразования [116]. Уоддингтон ввел понятие «эпигенетического ландшафта» [117]. Развитие организма уподобляется движению по пересеченной местности. Маршрут движения либо жестко диктуется характером местности, либо может быть изменен сравнительно малыми воздействиями.

Основной факт состоит в том, что все соматические клетки данного многоклеточного организма содержат один и тот же набор генов, тождественный (если отвлечься от очень редких соматических мутаций) геному исходной зиготы. Это положение доказано прямыми опытами. Гердон установил, что если пересадить ядро клетки эпителия кишечника головастика в икринку лягушки, ядро которой предварительно разрушено ультрафиолетовым облучением, то из такой икринки развивается нормальная особь [118]. В клетке кишечного эпителия действие генов специализировано, по-видимому, вследствие репрессии большей их части. При переносе специализированного генома в зиготу гены оказываются в условиях иных взаимодействий с цитоплазмой и происходит нормальное развитие. В сущности о том же свидетельствует вегетативное размножение растений. Согласно Уоддингтону в онтогенезе происходит канализация развития — морфогенетические потенции клеточных популяций постепенно ограничиваются. Уоддингтон называет *креодом* эпигенетическую канализованную траекторию развития, притягивающую к себе близлежащие [115].

Из всего изложенного в данной книге и в книге [7] следует, что подлинное понимание онтогенеза должно основываться не на чисто биологических понятиях типа «биологического поля» или «эпигенетического ландшафта», но на рассмотрении реальных физико-химических внутри- и межклеточных взаимодействий и движения клеток. Химические исследования клеточной дифференцировки уже привели к важным результатам. В частности, Уэсселс и Раттер выращивали культуру эмбриональной ткани — клетки поджелудочной железы крысы. Этот орган производит белки, участвующие в переваривании пищи, и гормоны, регулирующие метаболизм углеводов. Так называемые экзокринные клетки секретируют зимогены — предшественники пищеварительных ферментов, эндокринные клетки выделяют гормоны глюкагон и инсулин. Исследовалась продукция всех этих белков на разных стадиях эмбрионального развития, и была установлена корреляция содержания белка с появлением определенных внутриклеточных структур. Продукция специализированных белков возрастает во времени не монотонно, но проходит через три регуляторные фазы (рис. 9.12) [119]. Установлено,

что мезодермальные клетки из других тканей промотируют дифференцировку клеток поджелудочной железы. Это, по-видимому, объясняется действием некоего фактора, возможно, белковой природы (см. также [171]).

Синтез секреторных белков в культуре эпителиальных клеток поджелудочной железы специфично подавляется актиномицином D (веществом, блокирующим синтез РНК) как на ранних, так и на более поздних стадиях развития. Это объясняется необходимостью синтеза новых РНК на ДНК для ускоренной продукции секреторных белков. Если актиномицин добавлять к культурам в начале второго перехода (рис. 9.12), то синтез различных специфических белков подавляется в разной степени. Последовательное подавление синтеза различных белков актиномицином показывает, что соответствующие мРНК синтезируются в разное время (см. стр. 41 и [171]).

По-видимому, фазы развития определяются кооперативным действием множества генов. Происходит одновременная активация одних групп генов и инактивация других, но не последовательная активация каждого из сотен отдельных генов. Возможно, что согласованные кооперативные переходы определяются изменениями хромосомной структуры.

Можно считать, что в онтогенезе представлены два типа основных процессов. Первый тип — регуляторные внутри- и межклеточные взаимодействия, обусловленные явлениями молекулярной сигнализации, молекулярного узнавания (см. гл. 1). Эти явления ответственны за упорядоченное действие генов, за синтез белков, локализованный в пространстве и времени, и, тем самым, за дифференцировку. Как указывает Майр [120], уже Гельмгольц утверждал, что «поведение живых клеток должно быть объяснимо в терминах движения молекул, подчиняющегося определенным законам взаимодействия сил». Второй тип — активные перемещения клеток в результате механохимических процессов, также стимулированных молекулярной сигнализацией. Именно эти перемещения определяют морфогенез (см. [111]).

Само митотическое деление, начиная с появления двух первых бластомеров, является результатом внутриклеточных взаи-

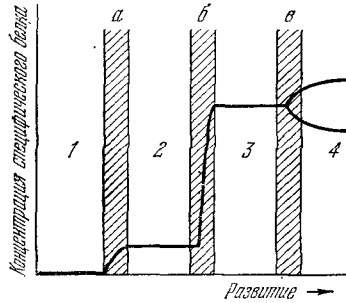


Рис. 9.12. Изменение продукции специализированных белков в ходе эмбрионального развития.

1 — преддифференцированное состояние, 2 — протодифференцированное состояние (стадия I), 3 — дифференцированное состояние (стадия II), 4 — дефинитивное состояние (стадия III); а, б, в — первый, второй, третий переходы.

модействий, регуляции действия генов веществами цитоплазмы и клеточной мембраны. Дифференцировка на стадии бластулы определяется двумя причинами, имеющими самый общий характер. Первая из них — неоднородное распределение вещества в цитоплазме исходной зиготы, вторая — неоднородность среды внутри клеточного шара, получающегося в результате дробления [108]. Наряду с этими общими причинами дифференцировка и морфогенез определяются контактной и гуморальной регуляцией. На заключительных стадиях развития включается действие гормонов. Сложный тип развития — метаморфоз у насекомых — находится под контролем экдизона, гормона роста.

Установлено, что существуют молекулы РНК, специфичные для данного органа. РНК, выделенная из сердца цыпленка, индуцирует образование сердца в недифференцированной ткани зародыша [121]. В контроле морфологической дифференцировки и биохимических изменений непосредственное участие принимает цАМФ [122] (ср. стр. 41). Показано, что цАМФ может индуцировать дифференцировку и морфогенез в недифференцированных клетках *in vitro* [123].

Онтогенетическое развитие подобно филогенетическому, эволюционному развитию в том смысле, что развивающийся зародыш представляет собой своего рода «зародышевый биоценоз», в котором сосуществуют популяции специализированных клеток. Сам «зародышевый биоценоз» этими популяциями и формируется. В отличие от биоценоза в точном смысле этого слова «зародышевый биоценоз» не статистическая, но динамическая система с точно определенным поведением. Делящиеся клетки не участвуют в борьбе за существование и не подвержены случайной изменчивости. Развитие определяется всецело качеством, т. е. ценностью генетической информации. По мере развития ценность информации возрастает, так как повышается специализация клеток. Это ярко демонстрируется описанными опытами по трансплантации презумптивных органов — заменой мультипотентности зачатков на ранних стадиях эмбриогенеза их полной детерминированностью на более поздних стадиях. Фенотипическая молекулярная специализация находит свое прямое выражение в иммунологических взаимоотношениях (см. § 9.11).

Сходство индивидуального и эволюционного развития было сформулировано в биогенетическом законе Геккеля: «Онтогенез повторяет филогенез». В действительности, если и можно говорить о повторении, *рекапитуляции*, стадий филогенетического ряда в онтогенезе, то дело сводится лишь к тому, что зародыши разных видов тем более сходны друг с другом, чем теснее их родство и чем более ранние стадии развития сравниваются. Теория рекапитуляции Геккеля встречается с непреодолимыми трудностями (см. [124]). Сходство ранних зародышей рыбы,

птицы и мелкопитающего можно трактовать как результат эволюционного отбора единого типа развития. Такой единый тип образуется вследствие сохранения общей информационной структуры, возникшей путем эволюции. Ранее накопленная информация не исчезает и эволюционное развитие не начинается заново на каждом этапе. Эволюция фиксирует определенные биологические архетипы, что, в конечном счете, должно сводиться к фиксации химических архетипов.

§ 9.10. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОНТОГЕНЕЗА

Краткие сведения об онтогенезе, приведенные выше, показывают, что он представляет собой необычайно сложную совокупность процессов. В сущности, это самые сложные процессы из всех, с которыми до сих пор встречалась наука. Мы располагаем пока знанием ряда поразительных биологических фактов, но лишь в немногих случаях имеем сведения о тех или иных молекулярных событиях в онтогенезе. Построение молекулярной теории онтогенеза, сколько-нибудь полное раскрытие его механизмов — дело будущего. Однако имеющиеся данные позволяют уже сегодня провести теоретическое моделирование основных черт онтогенеза и, тем самым, продвинуться на пути познания его сущности. Грубо говоря, следует различать три типа моделей — биологические (модель биологического поля Гурвича [116]), эпигенетические модели Уоддингтона [107, 115, 117]), логико-математические и физико-химические модели. Общая тенденция состоит во все большем приближении теоретической модели к реальным физико-химическим процессам, протекающим в онтогенетическом развитии.

Начнем с краткого рассмотрения логико-математических моделей. О биологических моделях уже упоминалось в § 9.9.

Д'Арси Томпсон предложил общий аналитический подход к изучению формы у близких видов [125] (ср. [124]). Согласно предложенной гипотезе, если принять форму некоторого организма за эталон и представить ее в некоторой прямоугольной системе координат, то форму другого организма, близкого к эталонному, можно рассматривать как результат непрерывной деформации исходной координатной системы. Однако эта теория трансформаций является сугубо феноменологической, не имеет никаких физических оснований и не раскрывает механизмы морфогенеза. Розен предпринял попытку математически обосновать гипотезу Д'Арси Томпсона, исходя из принципа оптимальности [124]. Полученные результаты имеют формальный характер. Не исключено, что они приобретут в дальнейшем серьезное значение при объединении с физико-химическими теориями, но пока теория трансформации остается вне пределов биофизики.