

MICHAEL J. F. BARRESI
SCOTT F. GILBERT

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

INTERNATIONAL TWELFTH EDITION



SINAUER ASSOCIATES

NEW YORK OXFORD
OXFORD UNIVERSITY PRESS

М. ДЖ. Ф. БАРРЕСИ
С. Ф. ГИЛБЕРТ

БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

Перевод с английского

под редакцией
доктора биол. наук,
профессора А. В. Васильева



Москва
Лаборатория знаний

*Посвящается всем, кто непосредственно
участвовал в создании книги.*

*Спасибо моим родителям, Джозефу и Джеральдин Барреси,
что всегда ставите своих детей на первое место.*

*Моей семье — Хизер, Самуилу, Ионе, Луке и Матео —
эта книга была написана только благодаря вашему
непоколебимому пониманию, любви и поддержке.*

—M. J. F. B.

*Энн, Даниэлю, Сарре, Дэвиду и Наталье,
чья поддержка и юмор поддержали меня,
и Алине, которая родилась с момента последнего издания.*

—S. F. G.

Предисловие к русскому изданию

«Биология развития», написанная Скоттом Гилбертом, давно стала настольной книгой российских биологов. Несмотря на наличие учебников российских авторов, именно к ней обращаются студенты, аспиранты и молодые ученые самых различных биологических специальностей. Энциклопедическая широта, умелое изложение фундаментальных основ классической биологии во взаимосвязи с достижениями современных дисциплин делают эту книгу уникальной для формирования научного мировоззрения.

Сегодня биология развития — наиболее динамично развивающаяся область, открывающая все новые подходы и объекты. В пору говорить уже о вновь сформировавшихся направлениях биологии, которые наряду с *evo-devo* становятся самостоятельными научными дисциплинами. Клеточная эмбриология, биология столовых клеток, в том числе и биология плюрипотентности, *eco-evo-devo* — вот не полный список дисциплин, в которых открываются завораживающие перспективы.

Казалось бы, что можно добавить в ставшее классическим издание «кирпича» С. Гилберта? Тем не менее новую книгу нельзя назвать несколько дополненным переизданием хорошо известной предыдущей. В издании, подготовленном С. Гилбертом совместно с М. Барреси, читатель встретит новые объяснения уже известных процессов, новые данные о молекулярных и клеточных механизмах развития. По-иному сформированы многие главы, описаны дополнительные объекты, несколько иначе расставлены акценты. Несмотря на привычную фундаментальность, в книге уделено значительное внимание инновационным подходам в биологии, даны отсылки к механизмам заболеваний, наследственных нарушений или к экологическим и общественным проблемам. Вероятно, это справедливая дань времени, требующего большей

прагматичности и технологичности даже от классических биологических дисциплин.

Следует отметить, что читателю русскоязычного варианта книги придется встретиться с рядом русскоязычных терминов, которые не эквивалентны англоязычным определениям. Экспериментальная эмбриология и биология развития имеют в России многолетнюю самобытную историю, поэтому ряд терминов давно сформирован и занял свое место в лексиконе ученых. Надеюсь, что это не составит большой проблемы, поскольку в тексте все термины подробно раскрыты, кроме того, в книге впервые представлен глоссарий, где мы постарались использовать и русскоязычные и англоязычные определения для объяснения важных понятий.

Среди авторов перевода — активно работающие ученые Института биологии развития имени Н. К. Кольцова РАН и кафедры эмбриологии Биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова (благодарим И. Романову за участие в подготовке книги). Общим принципом перевода было уважительное отношение к исходному тексту, авторскому описанию и объяснению процессов и механизмов, даже если собственное мнение переводчика несколько отличалось от изложенной. Нам приходилось помнить, что в этом случае мы, прежде всего, переводчики и редакторы.

Итак, действительно новая книга «Биология развития» М. Барреси и С. Гилберта состоялась и на русском языке, а значит студенты, аспиранты, молодые и опытные исследователи и преподаватели получили источник актуальной информации о бурлящем океане под названием биология развития!

А. В. Васильев,
член-корреспондент РАН,
доктор биологических наук

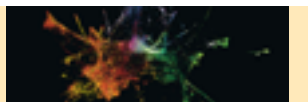
Содержание

Предисловие к русскому изданию	6	Новое в международном двенадцатом издании	18
Предисловие: широкий взгляд на биологию развития	17	Развитие растений охватывает все	18
Вспомним междисциплинарные основы области	17	Модернизированная и расширенная глава по регенерации	18
		Обновления во всех главах	18
		Новый, ориентированный на студентов, подход	19
		Благодарности	19

ЧАСТЬ I • Раннее развитие: дробление, гастрюляция и формирование осей **21**

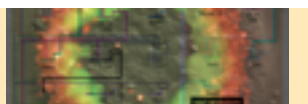


Возникновение тела и области: введение в биологию развития	21	Обзор раннего развития животных	34
«Как ты? Кто ты?». Сравнительная эмбриология и вопросы биологии развития	23	Способы дробления	34
Жизненный цикл	27	Гастрюляция: важнейшее событие в нашей жизни	36
Жизненный цикл животного	27	Первичные зародышевые листки и первые органы	37
Жизненный цикл цветкового растения	28	Постигая поведение клеток в эмбрионе	38
Пример 1: жизнь лягушки	28	Принципиальный подход к наблюдению развития	40
Гаметогенез и оплодотворение	29	Подход к проблеме: обнаружить, утратить, переместить	40
Дробление и гастрюляция	29	Прямое наблюдение за живыми эмбрионами	41
Органогенез	31	Мечение красителями	41
Метаморфоз и гаметогенез	31	Генетические метки	41
Пример 2: даже в жизни сорняков есть место цветам	32	Химеры с трансгенной ДНК	43
Фазы репродукции и гаметофита	32	Эволюционная эмбриология	45
Эмбриогенез и созревание семени	32	Понимание древа жизни позволяет увидеть взаимосвязи в развитии его представителей	47
Вегетативные фазы: от роста спорофита до определения соцветия	34	История развития наземных растений	52
		Медицинская эмбриология и тератология	56
		Генетические аномалии и синдромы	56
		Нарушения и тератогены	56
		Послесловие	57



Определение идентичности: механизмы разметки тела в развитии 59

Уровни коммитирования	59
Дифференцировка клеток	60
Созревание согласно траектории развития клетки	60
Автономная спецификация	61
Цитоплазматические детерминанты и автономная спецификация у оболочника	61
Условная спецификация	64
Синцитиальная спецификация	68
Положение определяют противонаправленные градиенты вдоль осей	68



Дифференциальная экспрессия генов: механизмы дифференцировки клеток 71

Определение дифференциальной экспрессии генов	71
Короткий курс по центральной догме	72
Доказательства геномной эквивалентности	73
Анатомия гена	75
Состав хроматина	75
Экзоны и интроны	76
Основные части гена эукариот	76
Продукт транскрипции и его процессинг	76
Некодирующие регуляторные элементы: включение, выключение, регулировка активности гена	77
Механизмы дифференциальной экспрессии генов: транскрипция	82
Эпигенетические модификации: настройка доступности генов	82
Транскрипционные факторы регулируют транскрипцию генов	85
Генная регуляторная сеть: определение отдельных клеток	90

Механизмы дифференциальной экспрессии генов: процессинг пре-мРНК	91
Создание семейств белков путем альтернативного сплайсинга пре-мРНК	91

Механизмы дифференциальной экспрессии генов: трансляция мРНК	93
Дифференциальная стабильность мРНК	93
мРНК, запасенные в ооцитах: избирательное ингибирование трансляции мРНК	93
Избирательность рибосом: избирательная активация трансляции мРНК	94
МикроРНК: специфическая регуляция трансляции и транскрипции мРНК	95
Контроль экспрессии РНК за счет локализации в цитоплазме	97

Механизмы дифференциальной экспрессии генов: посттрансляционные модификации белка	97
--	----

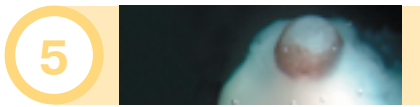
Послесловие	106
--------------------	-----



Межклеточная коммуникация: механизмы морфогенеза 109

Основы межклеточной коммуникации	110
Адгезия и сортировка: юкстакринные взаимодействия и физика морфогенеза	111
Дифференциальное сродство клеток	111
Термодинамическая модель взаимодействия клеток	113
Кадгерины и клеточная адгезия	114
Внеклеточный матрикс как источник сигналов для развития	116
Интегрины: рецепторы молекул внеклеточного матрикса	117
Эпителио-мезенхимный переход	118
Клеточная сигнализация	119
Индукция и компетенция	119
Паракринные факторы: молекулы-индукторы	123
Градиенты морфогенов	123
Каскады передачи сигнала: ответ на индукторы	125
Факторы роста фибробластов и тирозинкиназный сигнальный путь	125
FGF и сигнальный путь JAK-STAT	126
Семейство Hedgehog	127
Семейство Wnt	131

Суперсемейство TGF β	135	Клетки внутренней клеточной массы в эмбрионе мыши	158
Другие паракринные факторы	137		
Клеточная биология паракринной сигнализации	140	Ниши стволовых клеток у взрослых животных	159
Локальные выросты мембраны как источник сигналов	140	Стволовые клетки стимулируют развитие половых клеток в яичнике <i>Drosophila</i>	159
Юкстакринная сигнализация в определении идентичности клеток	145	Постнатальная ниша стволовых клеток в вентрикулярно-субвентрикулярной зоне	160
Сигнальный путь Notch: юстапозиция лигандов и рецепторов в установлении разметки тела	145	Нейронная ниша стволовых клеток в В-СВЗ	163
Координация паракринной и юкстакринной сигнализации: индукция вульвы у <i>C. elegans</i>	146	Постнатальная ниша стволовых клеток кишечника	166
		Самообновление клеток в крипте	166
		Стволовые клетки обеспечивают поддержание клеточного состава крови	168
		Гемопоэтическая ниша стволовых клеток	168
		Мезенхимные стволовые клетки: поддержание разнообразия тканей взрослого организма	171
		Регуляция развития МСК	172
		Модели систем человека для изучения развития и болезней	172
		Плюрипотентные стволовые клетки в условиях лаборатории	173
		Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки	176
		Органоиды: изучение органогенеза человека в культуральной чашке	179
		Стволовые клетки: надежда или шумиха?	182



5 **Стволовые клетки:** НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ ПОТЕНЦИАЛ **151**

Концепция стволовой клетки	152
Деление и самовоспроизведение	152
Потенции определяют типы стволовых клеток	152
Регуляция стволовых клеток	154
Плюрипотентные клетки в эмбрионе	155
Клетки меристемы у эмбриона <i>Arabidopsis thaliana</i>	156

ЧАСТЬ II • Гаметогенез и оплодотворение: определение пола 185




Определение пола и гаметогенез	185
Определение пола	185
Хромосомное определение пола	186
Способы определения пола у млекопитающих	186
Гонадное определение пола у млекопитающих	187

Вторичное определение пола у млекопитающих: гормональная регуляция полового фенотипа	193
Хромосомное определение пола у <i>Drosophila</i>	197
Определение пола путем дозировки X-хромосомы	197
Ген <i>Sex-lethal</i>	197
<i>Doublesex</i> : ген переключения определения пола	199
Определение пола в зависимости от внешних факторов	200
Гаметогенез у животных	203

ППК млекопитающих: от половых валиков до гонад	203	Распознавание оболочки яйцеклетки	231
Мейоз: переплетение жизненных циклов	204	Слияние мембран сперматозоида и яйцеклетки	231
Сперматогенез у млекопитающих	207	Предотвращение полиспермии: одна яйцеклетка, один сперматозоид	232
Оогенез у млекопитающих	211	Активация метаболизма яйцеклетки морского ежа	236
Определение пола и гаметогенез у покрытосеменных растений	213	Объединение генетического материала морских ежей	242
Определение пола	213	Внутреннее оплодотворение млекопитающих	243
Гаметогенез	216	Проникновение гамет в яйцевод: перемещение и капацитация	243
Пыльца	218	Вблизи ооцита: гиперактивация, направленное движение сперматозоидов, акросомная реакция	245
Семязачаток	218	Распознавание <i>zona pellucida</i>	246
		Слияние гамет и предотвращение полиспермии	246
Оплодотворение: начало нового организма	223	Активация яйцеклетки млекопитающих	249
		Слияние генетического материала	249
Структура гамет	224	Оплодотворение у покрытосеменных растений	250
Сперматозоид	224	Опыление и не только: прогамная фаза	250
Яйцеклетка	226	Прорастание пыльцы и удлинение пыльцевой трубки	250
Узнавание сперматозоида яйцеклеткой	228	Ориентирование пыльцевой трубки	251
Наружное оплодотворение у морского ежа	230	Двойное оплодотворение	252
Привлечение сперматозоидов: действие на расстоянии	230	Послесловие	253
Акросомная реакция	230		

ЧАСТЬ III • Раннее развитие: дробление, гаструляция и формирование осей 257

		Раннее развитие у улиток	260
Улитки, цветы и нематоды: разные механизмы для схожих паттернов спецификации	257	Дробление эмбрионов улиток	260
		Материнская регуляция дробления улиток	262
Напоминание об эволюционном контексте, в котором возникли стратегии регуляции раннего развития	258	Детерминация осей эмбриона улиток	268
Двухслойные животные: стрекающие и гребневики	258	Гаструляция у улиток	272
Трехслойные животные: первично- и вторичноротые	258	Нематода <i>C. elegans</i>	272
Что дальше?	260	Дробление и формирование осей у <i>C. elegans</i>	274
		Ротационное дробление яйца	275
		Формирование передне-задней оси	276
		Формирование дорсально-вентральной и право-левой осей	277
		Контроль идентичности бластомеров	277
		Гаструляция 66 клеток у <i>C. elegans</i>	279



Генетика спецификации осей у *Drosophila* **283**

Раннее развитие <i>Drosophila</i>	285
Оплодотворение	285
Дробление	286
Переход на средней бластуле	287
Гастрюляция	288

Генетические механизмы разметки тела *Drosophila* **290**

Сегментация и передне-задняя разметка тела **291**

Материнские градиенты: регуляция полярности цитоплазмы ооцита	291
Передний организующий центр: градиенты Bicoid и Nunchback	296
Группа концевых генов	297
Обобщение ранней спецификации передне-задней оси у <i>Drosophila</i>	297

Гены сегментации **297**

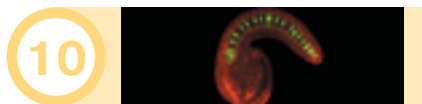
Сегменты и парасегменты	297
Гар-гены	299
Гены pair rule	299
Гены сегментной полярности	302

Гомеозисные селекторные гены **304**

Формирование дорсально-вентральной оси **306**

Дорсально-вентральная разметка в ооците	306
Формирование дорсально-вентральной оси в эмбрионе	307

Оси и зачатки органов: модель в картезианских координатах **308**



Морские ежи и асцидии: вторичноротые беспозвоночные **313**

Раннее развитие морских ежей	313
Раннее дробление	314
Формирование бластулы	316
Карты презумптивных зачатков и детерминация бластомеров морского ежа	316

Генные регуляторные сети и спецификация скелетогенной мезенхимы	317
Спецификация вегетативных клеток	321

Гастрюляция морского ежа **321**

Ингрессия скелетогенной мезенхимы	322
Инвагинация архентерона	326

Раннее развитие оболочников **327**

Дробление	328
Карта презумптивных зачатков асцидий	328
Автономная и зависимая спецификация бластомеров оболочников	329



Амфибии и рыбы **333**

Раннее развитие амфибий **333**

Оплодотворение, кортикальная ротация и дробление **334**

Неравномерное радиальное глобластическое дробление	336
Переход к средней бластуле: подготовка к гастрюляции	336

Гастрюляция амфибий **337**

Эпиболия проспективной эктодермы	338
Вегетативная ротация и инвагинация бутылковидных клеток	338
Инволюция на губе бластопора	339
Конвергентное удлинение дорсальной мезодермы	343

Прогрессивная детерминация осей тела амфибий **345**

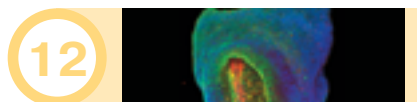
Спецификация зародышевых листков	345
Дорсально-вентральная и передне-задняя оси	346

Работа Ганса Шлемана и Хильды Мангольд: первичная эмбриональная индукция **346**

Молекулярные механизмы формирования осей земноводных **348**

Как образуется организатор?	348
Функции организатора	353
Индукция нейроэктодермы и дорсальной мезодермы: ингибиторы BMP	354
Сохранение передачи сигналов BMP в ходе дорсально-вентральной разметки	356

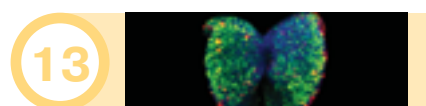
Региональная специфичность нейронной индукции вдоль антерио-постериорной оси	358
Спецификация лево-правой оси	361
Раннее развитие <i>Danio rerio</i>	362
Дробление яйцеклетки <i>Danio rerio</i> : изучение процесса	365
Гастрюляция и формирование зародышевых листков	366
Развитие эпиболии	366
Интернализация гипобласта	368
Зародышевый щиток и нейральный киль	369
Процесс формирования дорсально-вентральной оси	371
Губа бластопора у рыб	371
Разделение сил Nodal и BMP во время детерминации оси	372
Формирование лево-правой оси	374



Птицы и млекопитающие 377

Раннее развитие птиц	379
Дробление у птиц	379
Гастрюляция у птиц	379
Спецификация осей и роль организатора в эмбрионах птиц	386
Формирование лево-правой асимметрии	387
Раннее развитие млекопитающих	388
Дробление у млекопитающих	389
Трофобласт или ВКМ? Первое решение, определяющее всю дальнейшую жизнь	391
Гастрюляция у млекопитающих	392
Формирование осей тела у млекопитающих	396
Близнецы	402
Послесловие	404

ЧАСТЬ IV • Строим из эктодермы: нервная система позвоночных и эпидермис 409



Формирование и разметка нервной трубки 409

Трансформация нервной пластинки в нервную трубку: рождение ЦНС	411
Первичная нейруляция	412
Вторичная нейруляция	421
Разметка центральной нервной системы	422
Передне-задняя ось	422
Дорсально-вентральная ось	422
Противостоящие морфогены	422
Все оси сходятся	426



Рост мозга 429

Нейроанатомия развивающейся центральной нервной системы	429
Клетки развивающейся центральной нервной системы	430
Ткани развивающейся центральной нервной системы	430
Механизмы развития, регулирующие рост мозга	435
Поведение нейральных стволовых клеток во время деления	435
Нейрогенез: стройка снизу вверх (или изнутри наружу)	437
Глия как матрикс для мозжечка и неокортекса	438
Сигнальные механизмы, регулирующие развитие неокортекса	438

ЧАСТЬ V • Позднее развитие мезодермы и энтодермы: органогенез

515



Параксиальная мезодерма: сомиты и их производные 515

Клеточные типы сомита 518

Определение параксиальной мезодермы и клеточного развития вдоль передне-задней оси 519

Спецификация параксиальной мезодермы 519

Пространственно-временная коллинеарность экспрессии Нох-генов определяет идентичность структур туловища 521

Сомитогенез 524

Удлинение оси: каудальная зона предшественников и межтканевая адгезия 525

Как формируется сомит: модель часов и волнового фронта 528

Связь часов и волнового фронта с Нох-опосредованной осевой идентичностью и завершением сомитогенеза 533

Развитие склеротома 535

Формирование позвонков 537

Формирование сухожилий: синдетом 540

Развитие дермомиотома 540

Детерминация центрального дермомиотома 542

Детерминация миотома 543



Промежуточная мезодерма и мезодерма боковой пластинки: сердце, кровь и почки 547

Промежуточная мезодерма: почка 548

Спецификация промежуточной мезодермы: Pax2, Pax8 и Lim1 550

Реципрокные взаимодействия тканей развивающейся почки 551
Механизмы реципрокной индукции 552

Мезодерма боковой пластинки: сердце и кровеносная система 557

Развитие сердца 558

Миниатюрное сердце 558

Формирование полей сердца 558

Спецификация кардиогенной мезодермы 560

Миграция клеток-предшественников сердца 560

Начало дифференцировки клеток сердца 563

Образование петли сердечной трубки 563

Формирование кровеносных сосудов 565

Васкулогенез: начало формирования кровеносных сосудов 565

Ангиогенез: ветвление кровеносных сосудов и перестройка сосудистого русла 568

Кроветворение: стволовые клетки и долгоживущие клетки-предшественники 568

Места кроветворения 568

Ниша ГСК в костном мозге 569

Послесловие 573



Развитие конечности тетрапод 575

Анатомия конечности 575

Почка конечности 576

Дифференцировка скелета конечности за счет Нох-генов 578

От проксимального к дистальному: Нох-гены в конечности 578

Как определить, какую конечность сформировать и где ее расположить 580

Спецификация полей конечности 580

Индукция ранней почки конечности 582

Рост: формирование проксимально-дистальной оси конечности 587

Апикальный эктодермальный гребень 587

Спецификация мезодермы конечности: детерминация проксимально-дистальной полярности 588

Модель Тьюринга: реакционно-диффузионный механизм проксимально-дистального развития конечности 589

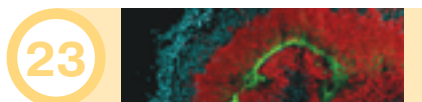
Спецификация передне-задней оси 593

Sonic hedgehog определяет зону поляризующей активности 593

Спецификация идентичности пальцев под влиянием Sonic hedgehog	596	20 	
Sonic hedgehog и FGF: еще одна петля положительной обратной связи	597		
Нох-гены как часть регуляторной сети, обеспечивающей спецификацию идентичности пальцев	597		
Формирование дорсально-вентральной оси	600		
Гибель клеток и формирование пальцев и суставов	602		
Формирование аутоподия	602		
Формирование суставов	602		
Эволюция путем изменения сигнальных центров конечности	603		
		Энтодерма:	
		трубки и органы для пищеварения и дыхания	607
		Глотка	609
		Кишечная трубка и ее производные	611
		Спецификация кишечной ткани	613
		Придаточные органы: печень, поджелудочная железа и желчный пузырь	614
		Дыхательная трубка	617
		Эпителио-мезенхимные взаимодействия и биомеханика ветвления в легких	618

ЧАСТЬ VI • Постэмбриональное развитие 623

21 			
Метаморфоз:			
гормональная реактивация развития	623		
Метаморфоз у амфибий	624		
Морфологические изменения, связанные с метаморфозом амфибий	624		
Гормональный контроль метаморфоза амфибий	626		
Программы развития с региональной специфичностью	628		
Метаморфоз у насекомых	629		
Имагинальные диски	630		
Гормональный контроль метаморфоза у насекомых	633		
Молекулярная биология активности 20-гидроэксидизона	635		
Детерминация имагинального диска крыла	635		
22 			
Регенерация:			
развитие на службе восстановления	639		
Определение проблемы ргенерации	640		
		Регенерация: повторение эмбрионального развития?	641
		Эволюционный взгляд на регенерацию	643
		Механика регенерации	646
		Регенерация у растений	647
		Тотипотентный способ регенерации	647
		Чудесные целительные силы меристемы растений	648
		Регенерация всего тела у животных	652
		Гидра: регенерация за счет стволовых клеток, морфаллаксис и эпиморфоз	652
		Регенерация за счет стволовых клеток у плоских червей	655
		Тканеспецифичная регенерация у животных	663
		Саламандра: эпиморфная регенерация конечности	663
		Определение клеток в регенерационной бластеме	664
		Рыбка <i>Danio</i> : извлекаемая механизмы регенерации	667
		Регенерация у млекопитающих	675
		Компенсаторная регенерация печени млекопитающих	675
		Иглистые мышцы: грань между регенерацией и образованием рубца	677



Нормальное развитие

и патология:

врожденные дефекты, вещества,
нарушающие эндокринную систему,
и онкологические заболевания **681**

Роль случая **682**

Генетические ошибки в развитии человека **682**

Развитие и природа генетических синдромов
у человека **682**

Генетическая и фенотипическая
гетерогенность **683**

Тератогенез: атаки среды на развитие
животного **684**

Алкоголь как тератоген **685**

Ретиноевая кислота как тератоген **690**

Вещества, нарушающие эндокринную
систему: эмбриональные истоки заболеваний **691**

Диэтилстильбэстрол **692**

Бисфенол А **694**

Атразин: эндокринные нарушения,
вызываемые нарушением синтеза гормона **696**

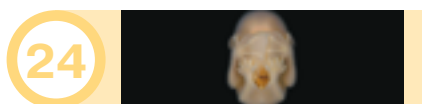
Гидравлический разрыв пласта: новый
потенциальный источник веществ,
нарушающих эндокринную сферу **697**

Наследование нарушений развития **698**

Рак как заболевание, связанное с развитием **698**

Онкотерапия, основанная на факторах
развития **704**

Послесловие **705**



Развитие и эволюция:

механизмы биологии развития
в эволюционных изменениях **707**

Модель генетики развития в эволюционных
изменениях **708**

Предпосылки эволюции **708**

Структура развития в геноме **708**

Модульность: дивергенция через
диссоциацию **708**

Молекулярная экономия: дупликация генов
и дивергенция **710**

Механизмы эволюционных изменений **714**

Гетеротопия **714**

Гетерохрония **715**

Гетерометрия **716**

Гетеротипия **718**

Ограничения, накладываемые развитием
на эволюцию **719**

Физические ограничения **720**

Морфогенетические ограничения **720**

Плейотропные ограничения и избыточность **720**

Экологическая эволюционная биология
развития **720**

Пластичность — первая эволюция **721**

Генетическая ассимиляция в лабораторных
условиях **722**

Генетическая ассимиляция в природной
среде **723**

Отбираемые эпигенетические вариации **724**

Эволюция и симбиоз развития **726**

Эволюция многоклеточности **727**

Эволюция плацентарных млекопитающих **727**

Послесловие **727**

Приложение **731**

Краткое руководство по поиску
и пониманию научных статей по биологии
развития **731**

Исследование для исследования **731**

Поисковое исследование **731**

Навигация по базе данных PubMed **733**

Получение PDF-файла статьи **733**

Определение анатомии исследовательской
работы **733**

Глоссарий **735**

Указатель **791**

Рецензенты 12-го издания **800**

Предисловие: широкий взгляд на биологию развития

Говоря о биологии, иногда полезно «сесть султаном среди лун Сатурна» (по выражению Германа Мелвилла) — уйти от деталей и широко взглянуть на вещи вокруг. Хорошо бы, например, получить представление о биологии развития извне, а не изнутри дисциплины.

Вспомним междисциплинарные основы области

История говорит нам, что биология развития является междисциплинарной областью и лежит в основе биологии. Действительно, еще до того, как стали употреблять слово «биология», живой мир характеризовали как часть мира, которой свойственно развиваться. Организаторы первой встречи Общества роста в 1939 г., предшественника Общества биологии развития, утверждали, что развитие необходимо изучать путем объединения идей множества дисциплин, в том числе генетики, эндокринологии, биохимии, физиологии, эмбриологии, цитологии, биофизики, математики и даже философии. Биология развития должна была стать чем-то большим, чем эмбриология. Она тоже включала исследование стволовых клеток, которые, как было уже известно, производят кровь во взрослом организме, и регенерацию, которая, как было установлено, является повторной активацией процессов развития и имеет решающее значение для заживления повреждений у позвоночных и бесполого размножения гидры, плоских червей и многих других беспозвоночных. Первые статьи, опубликованные в журнале *Developmental Biology*, были посвящены эмбриологии, регенерации и стволовым клеткам, а также различным способам их изучения.

В этом новом международном 12-м издании мы вернемся к некоторым из основополагающих идей междисциплинарной биологии развития, а именно к регенерации, морфомеханике, развитию растений и генетическому контролю развития.

Действительно, *регенерация* исторически является важной частью биологии развития, поскольку ее легко изучать. Экспериментальная биология родилась

в попытках натуралистов XVIII в. описать и изучить этот феномен. Эксперименты по регенерации, выполненные Трамбле на гидрах, Реомюром на ракообразных и Спалланцани на саламандрах, установили стандарт для проведения исследований в экспериментальной биологии и обсуждения результатов.

По прошествии более двух веков мы начинаем находить ответы на великие вопросы как эмбриологии, так и регенерации. Действительно, выводы одного поддерживают исследования другого. Скоро мы сможем изменить человеческое тело таким образом, чтобы позволить нашим собственным рукам, ногам, нервам и органам регенерировать. Отрезанные конечности смогут восстанавливаться, больные органы можно будет удалить и воспроизвести, а нервные клетки, пострадавшие от возрастных изменений, заболеваний или травм, снова смогут нормально функционировать. Эти изменения усугубляют этические проблемы, которым все еще оказывают недостаточно внимания. Но если мы хотим приобрести такие способности, мы должны сначала понять, как происходит регенерация у тех видов, которым она свойственна. Наши новые знания о роли паракринных и физических факторов в формировании эмбриональных органов, а также новые исследования стволовых клеток и их ниш привели в движение то, что Сьюзен Брайант назвала «ренессансом регенерации». Ренессанс буквально означает «возрождение», а регенерацию можно рассматривать как возвращение к эмбриональному состоянию.

Обратите внимание, что одним из первых разделов биологии развития была *биофизика*. И эта область тоже переживает ренессанс. Контакты и прочность связей между клетками, а также сопротивление растяжению субстратов клеток, как представляется, являются критичными для нормального развития. Физические силы необходимы для связывания сперматозоидов с яйцеклеткой, гаструляции, развития сердца, развития кишечника, разветвления эпителия почек и легких и даже развития опухолей. Физические силы могут определять развитие стволовых клеток в конкретном направлении и определять, какая часть тела будет левой, а какая — правой. Коленная чашечка нашего коленного сустава не формируется, пока мы не начнем оказывать на нее давление при

ходьбе. Во многих случаях физические силы могут управлять экспрессией генов. Лев Белоусов, пионер в этой области, назвал данные процессы «морфомеханикой развития».

Развитие растений — еще одна область, широко представленная в ранних программах биологии развития. Она имела много общего с регенерацией, поскольку «взрослые» растения могут восстанавливать целые части своего тела. Если в биологии животных изучение развития проходило отдельно от физиологии, то в биологии растений такое разделение не было очевидным. Более того, если в развитии многих животных зародышевая линия, дающая начало сперматозоидам или яйцеклеткам, обособляется рано, то у растений это не так. Такие сопоставления растений и животных присутствуют во всем тексте книги и служат для выделения фундаментальных процессов развития, общих у разных типов и даже царств жизни.

Но центром внимания биологии развития остаются гены. И чем больше мы узнаем о них, тем интереснее и сложнее оказывается их устройство. Новые достижения в «транскриптомике отдельных клеток» дали нам поразительную привилегию — мы можем следить за паттернами экспрессии генов отдельных клеток по мере их развития. Клетки индивидуума могут иметь одни и те же гены, но их разное положение в зародыше приводит к тому, что в разных клетках активны разные гены. Это некая симфония взаимоотношений, в которой каждая клетка обеспечивает контекст для других. Если развитие можно назвать представлением, то геном — это сценарий или партитура. Любой, кто ходил на концерты, знает, что группы по-разному исполняют одно и то же произведение и даже одна и та же группа по-разному исполняет одну и ту же песню два вечера подряд. Окружающая среда тоже имеет решающее значение — отсюда новый интерес к пластичности и симбиозу в развитии.

Биология развития приобрела новую роль в естествознании. Больше, чем любая другая биологическая наука, она демонстрирует критическую важность процессов, а не сущностей. В разных организмах одни и те же процессы могут осуществлять разные молекулы. «Это песня, а не певец», — говорят Дулиттл и Бут, и мы можем быть благодарны за то, что пути развития избыточны — если один механизм терпит неудачу, другой часто может взять на себя его функцию. Разделение сущности или процесса в биологии развития подобно дихотомии частиц или волн в физике. Это ситуация «и то и другое», а не «или/или». В 1908 г. шотландский физиолог Дж.С. Холдейн сказал: «В какой-то момент можно будет найти точку встречи между биологией и физикой, в этом нет никаких сомнений. Но мы мо-

жем с уверенностью предсказать, что если это место встречи будет найдено и одна из двух наук будет поглощена, то это будет не биология». Биология развития вполне может решить давние загадки физики.

Новое в международном двенадцатом издании

В данном томе мы попытались отследить удивительно полное выполнение биологией развития своих ранних обещаний. С этой целью книга претерпела свой собственный морфогенез.

Развитие растений охватывает все

В это издание мы поместили материал, посвященный процессам развития растений, в соответствующие главы. Вместо того чтобы выделить биологию развития растений в одну (и часто необязательную) главу, мы включили информацию о биологии растений в главы, посвященные клеточной спецификации, регуляции генов, клеточной коммуникации, производству гамет, оплодотворению, определению осей, формированию органов и регенерации.

Модернизированная и расширенная глава по регенерации

Мы расширили главу по регенерации и с гордостью можем сказать, что она не только уникально отражает захватывающие проблемы постэмбрионального развития, которые, по-видимому, решает регенерация, но и объясняет логическую основу для известных механизмов регенерации, обусловленных степенью регенеративной способности организма. Возможно, что эта глава станет отличным источником знаний для тех, кто заинтересован в изучении данной области.

Обновления во всех главах

Все главы обновлены, начиная с более широкой эволюционной перспективы вводной главы и заканчивая новым материалом о морфомеханике развития во время гастрюляции у дрозофилы и формирования легких млекопитающих. Особое внимание было уделено все более широкому использованию полногеномных, транскриптомных подходов, выводящих наше понимание дифференцировки клеток на новый уровень.

Новый, ориентированный на студентов, подход

С педагогической точки зрения полезно знать, как студенты изучают биологию развития — *точку зрения студентов*. На протяжении десятилетий такие учебники, как наш, обязаны были быть наиболее всеобъемлющими источниками знаний в соответствующей области. Несмотря на то что такая ответственность все еще сохраняется, в реальности студенты завалены огромным количеством изданий, претендующих на их внимание. Если студенту, изучающему биологию развития, когда-либо и требовался *путеводитель* по этой густой и разнообразной экосистеме текстов, онлайн-ресурсов и бесконечно растущего объема научной литературы, то именно сейчас. И новый международный том *Биологии развития* — именно такой путеводитель.

- *Сфокусированное и структурированное изложение*. С годами, по мере того как появлялись новые знания, рос и наш учебник. Он достиг такого размера, который сам по себе может не только вызвать перегрузку студентов, но и разрушить всякую возможность глубокого обучения. Информационная бомбардировка студентов никуда не денется; поэтому им нужен не только доступ к информации, но и четкое руководство, которое способствует переходу от основных идей к сложным механизмам и, наконец, к приглашению присоединиться к исследованиям в конкретной области. Мы сократили и реорганизовали содержание каждой главы, создав четкую структуру изложения, чтобы и преподавателю, и студенту было легче ориентироваться в растущем объеме и сложности биологии развития.

- *Инновационная педагогика: расширение возможностей студентов для самостоятельного обучения*. Первый материал, с которым студенты столкнутся в каждом разделе главы, представляет собой наиболее важную информацию. Мы ввели новый элемент под названием «РАЗВИВАЕМ ТЕМУ», который заостряет внимание на некоторых наиболее сложных, по нашему мнению, идей в этой области. Особенности предыдущих выпусков — учебные материалы, информация для размышлений, перспективы исследований и ссылки на литературу — остались и по-прежнему предоставляют студентам возможность сделать шаг для изучения литературы по биологии развития.

Благодаря новой организации текста профессора и студенты теперь могут полностью контролировать, какой уровень материала наиболее им подходит. Мы с гордостью представляем 12-е международное издание *Биологии развития*, поскольку оно по-прежнему обеспечивает прямой доступ ко всем уровням знаний, но без ущерба для качества обучения.

Благодарности

Во-первых, авторы благодарят друг друга за взаимное уважение и удовольствие, полученное от совместной работы. Майкл хотел бы, чтобы общество знало, что Скотт крайне благосклонно приветствует новые идеи и что его энтузиазм по созданию лучшего продукта не колебался ни разу. Скотт хотел бы, чтобы общество знало, что он в восторге от новых идей, которые Майкл привнес в книгу, и что приверженность Майкла обучению в бакалавриате не имеет себе равных.

Во-вторых, мы рады признать важность Мэри Стотт Тайлер для этой книги. Лауреат премии Виктора Гамбургера в области образования и автор *Fly Cycle*, *Differential Expressions*, *The Developmental Biology Vade Mecum*, и *Inquiry Biology*, Мэри была автором, редактором и куратором содержания международного 12-го издания, помогая нам решить «что включить, а что исключить». Поскольку мы добавили в книгу исследования растений и должны были удалить другие материалы, понимание Мэри и ее видение книги в целом были очень важны.

Если наука подобна воздушному шару, расширяющемуся в неизвестное, — и чем больше воздушный шар, тем больше точек соприкасается с неизвестным, — то биология развития связывается с поразительным числом неизвестных. Точность и охват 12-го издания во многом обусловлены работой многих экспертов-рецензентов, которые нашли время для уважительного официального и неформального общения на протяжении всего процесса (см. список). Организацию такого взаимодействия последовательно проводили Лорен Кэхиллэйн, Нина Родригес-Марти и Кэти Тункавиге — спасибо за то, что сделали эту важную часть. Международное 12-е издание уникально, поскольку включает информацию о биологии развития растений. Было множество рецензентов, которые поделились своим опытом в отдельных главах, спасибо всем! Особую благодарность, однако, выражаем Анне Эдлунд и Марте Ласковски за их обзоры, касающиеся растений. Они были очень терпеливы с нами, и вина за любые недоразумения лежит только на авторах.

Это издание связано также с радикальными изменениями, произошедшими во время публикации *Биологии развития*. С отставкой Энди Синауэра, Sinauer Associates стало изданием Oxford University Press. Подготовка нашей книги проходила в оба периода и застала смену менеджеров, арт-директоров и нашего давнего редактора. Мы благодарим Sinauer Associates и Oxford University Press за их огромные усилия по поддержанию книги в период метаморфоза. Хотелось бы особенно поблагодарить Дина Скаддера за то, что он взял

на себя управленческие задачи и позволил нам работать над новыми моделями научного образования в течение переходного периода. Более того, на полпути к выпуску этого издания Джейсон Ноу из Оксфорда стал нашим главным редактором. Такой переход и короткие сроки производства могут потрясти лучших редакторов, но Джейсон помог составить лучшие оптимальные планы, чтобы все было скорректировано. Искреннее спасибо за ваши усилия, Джейсон. Между тем в доме Синауэра выпускающие редакторы Лаура Грин и Кэтлин Эмерсон поделились своим опытом и совместными идеями, сделав нам ряд важных предложений. Спасибо, Лаура, за то, что делились с нами своим ценным опытом в области производства на протяжении всего процесса редактирования.

Успех каждого издания в равной степени зависит от качества дизайна и внешнего вида книги, мы искренне ценим команду Синауэра за работу, проделанную в области искусства и средств массовой информации. Медиакоманду возглавляла Сюзанна Картер и творчески поддерживал Питер Лейси. Искренняя благодарность вам обоим. Кроме того, мы признательны всей группе Dragonfly Media, которая продолжает делать большую работу, стараясь представить многие из оригинальных рисунков Майкла с высочайшей точностью. Мы хотели бы также поблагодарить Джоан Джемм, Бет Робердж и Аннет Рапиер за их превосходный дизайн, макет и выпуск этого издания. Одной из особенностей *Биологии раз-*

вития было использование правовых научных данных и изображений. Отдельная благодарность команде по обеспечению разрешений на их публикацию, Марку Сиддаллу, Трейси Мартон и Мишель Бекта. И конечно, новая книга может попасть в руки читателей только с помощью надежной и стратегически действующей команды по продажам. Большое спасибо Сьюзен МакГлюю и всем продавцам в Оксфорде, которые сейчас помогают поддержать распространение этого учебника.

Наконец, нужно признать, что, хотя Скотт счастливо ушел в отставку, Майкл все еще отработывает «хвосты», занимаясь преподаванием, исследованиями, назначениями в комитетах и т. д., в дополнение к своим семейным обязанностям. Он не смог бы выделить время и энергию для этого учебника, если бы не пользовался поддержкой своего учебного заведения и студентов. Спасибо, Смит Колледж, за то что вы продолжаете позволять Майклу свободно создавать и распространять свои веб-конференции, документальные фильмы и учебные пособия по развитию. Выражаем искреннюю благодарность студентам-исследователям Майкла, вынужденным терпеть своего главного исследователя, слишком увлеченного развитием всего сущего! Знайте, что ваше терпение, поддержка и понимание действительно способствовали выходу этой книги.

M. J. F. V.
S. F. G.
24 мая 2019 г.

Возникновение тела и области: введение в биологию развития

Неужели вы с этим растением
кузены?



Фотография: М. J. F. Barresi и Kathryn Lee, 2018.
Благодарим Dr. Robin Sleith за предоставление
харофитовых водорослей

Одно из принципиальных различий между вами и любым механизмом состоит в том, что от последнего не требуется функционировать еще до того, как он построен. Каждый многоклеточный организм должен работать даже когда он только формируется. Он *развивается*. В период времени от оплодотворения до рождения организм называют **эмбрионом** (рис. 1.1). Сама концепция эмбриона ошеломляет. Как эмбрион вы должны выстроить себя из единственной клетки. Вы должны дышать, еще не имея легких, усваивать пищу, не имея кишечника, строить кости, будучи мягкотелым, и организовывать упорядоченные нейронные цепи до того, как научитесь думать. Не должно вызывать удивления, что большинство челове-



Рис. 1.1. Человеческий эмбрион на 9–10-й неделе развития

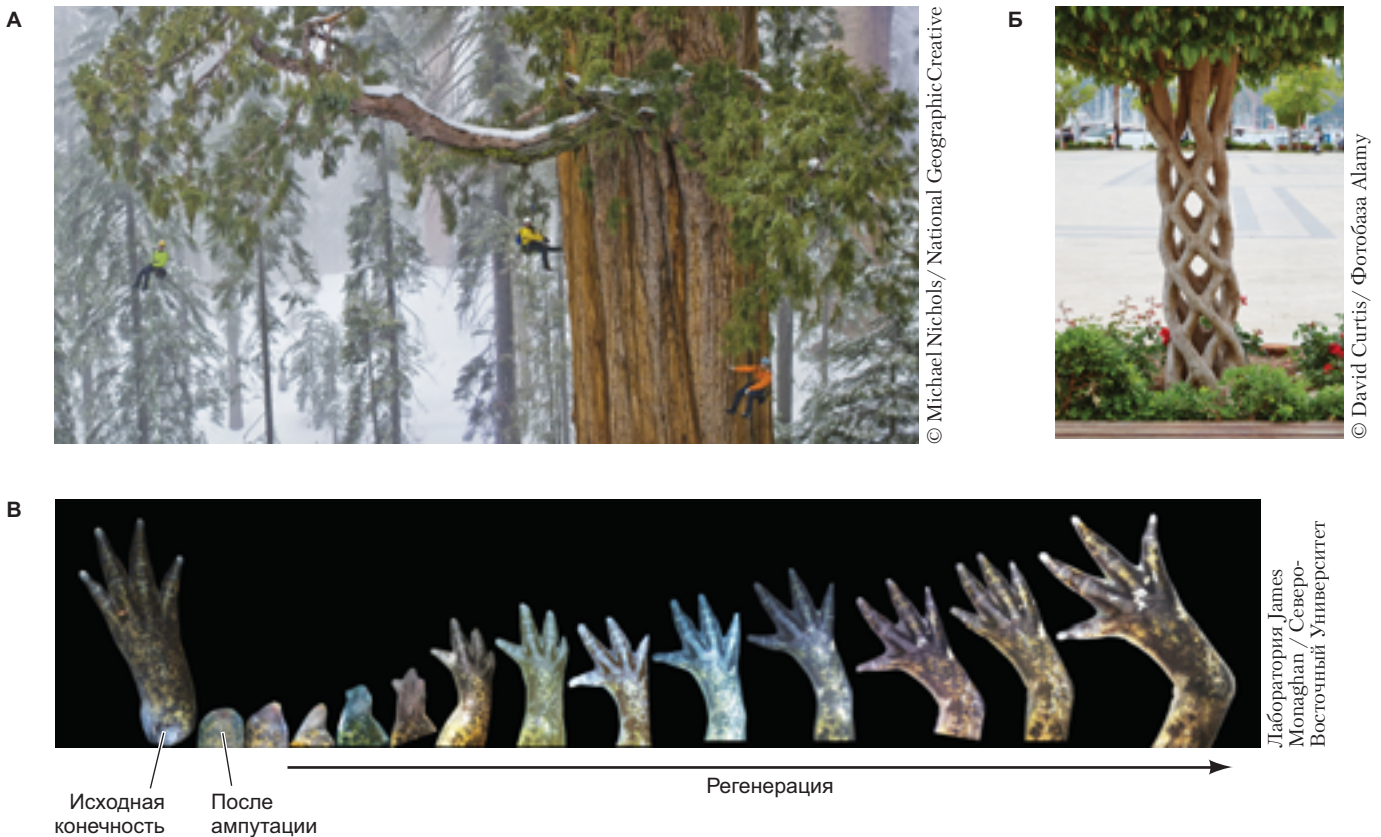


Рис. 1.2. Необычайные возможности развития. **А.** Самое высокое дерево в мире было названо Гиперион. Это секвойя из национального парка Редвуд высотой более 114 м, что почти на 22 м выше Статуи свободы. Два исследователя, взбирающиеся на Гиперион на этом фото, выглядят как пауки, свисающие с его ветвей. **Б.** Аксель Эрландсон создал «дерево-корзину», срезав верхушки шести платанов и заставив их регенерирующие побеги срастись. Тем самым он продемонстрировал замечательную пластичность и регенеративную способность растений. **В.** Некоторые виды животных тоже проявляют выдающиеся регенерационные способности. Мексиканская саламандра может отрастить полноценную конечность после ампутации

ских эмбрионов погибают, не родившись. Выжили. Многоклеточные организмы не появляются полностью сформированными, а возникают путем относительно медленных прогрессивных изменений, которые мы называем **развитием**. В большинстве случаев развитие многоклеточного организма начинается с единственной клетки — яйцеклетки, завершившей процесс оплодотворения и с этого момента называемой **зиготой**. Зигота делится митозом, образуя все клетки тела.

Изучение развития животных традиционно называли эмбриологией, по названию фазы развития организма оплодотворения до рождения. Но развитие не заканчивается ни с рождением, ни даже во взрослом возрасте. Большинство организмов никогда не перестают развиваться. Каждый день у нас сменяется более грамма клеток кожи (старые клетки слущиваются в процессе движения), а костный мозг поддерживает развитие миллионов новых красных кровяных клеток каждую минуту нашей жизни. Растения проявляют потрясающую способность к постоянному росту в течение всей жизни; это явле-

ние известно как **неограниченный рост (рис. 1.2А)**. Клетки растений обладают даже способностью регенерировать целый организм (рис. 1.2Б). Некоторые животные могут воспроизводить поврежденные части (рис. 1.2В), и многие виды претерпевают **метаморфоз** (переход между двумя формами, например головастиком и лягушкой, гусеницей и бабочкой). На самом фундаментальном уровне биология развития стремится выяснить клеточные и молекулярные механизмы, которые управляют изменениями в клетках, тканях и органах — на промежутке времени, охватывающем всю жизнь, от оплодотворения до старения¹.

¹ Вокруг попыток точно очертить область биологии развития недавно развернулись дебаты (Pradeu et al., 2016). Некоторым кажется, что определить эту область невозможно, в то время как другие указывают, что наличие рамок может снизить отрицательные последствия, связанные с подразумеваемыми смыслами. Авторы данного учебника придерживаются включения множества различных точек зрения.

«Как ты? Кто ты?». Сравнительная эмбриология и вопросы биологии развития

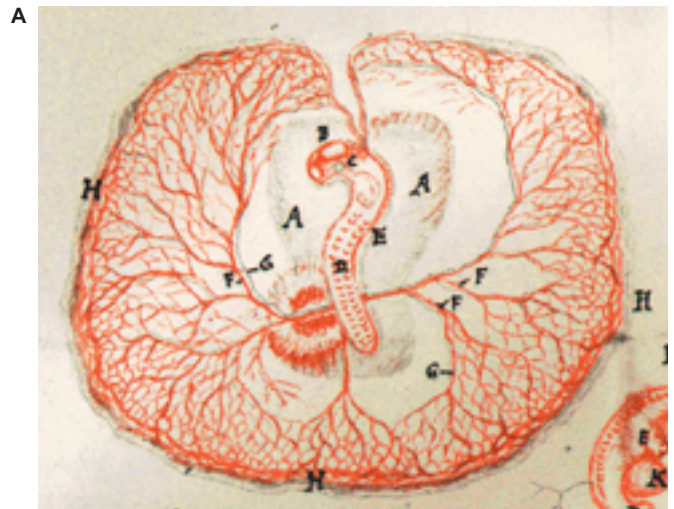
Аристотель, будучи первым известным эмбриологом, сказал, что удивление — источник знания, а развитие растений и животных, как ему было хорошо известно, — щедрый источник изумления. У оплодотворенного яйца нет сердца. Откуда же сердце появляется? Образуется ли оно одним и тем же способом и у насекомых, и у позвоночных? Многие вопросы биологии развития имеют сравнительный характер и берут начало из области эмбриологического наследования.

Первое известное исследование сравнительной анатомии развития было предпринято Аристотелем. В книге «О возникновении животных» (350 г. до н. э.) он отметил некоторые вариации на тему жизненного цикла: одни животные вылупляются из яйца (**яйцекладущие**, например птицы, лягушки и большинство беспозвоночных), другие рождаются (**живородящие**, например плацентарные млекопитающие), а некоторые, развиваясь в яйце, вылупляются из него еще в теле матери (**яйцеживородящие**, как некоторые рептилии и акулы). Аристотель идентифицировал также две основные закономерности деления клеток при образовании эмбриона: **глобластическое** дробление (при котором вся яйцеклетка разделяется на все более мелкие части) и **меробластическое** дробление (как у курицы, когда лишь часть яйцеклетки превратится в эмбрион, а все остальное — желток — служит питанием эмбриона). Вы когда-нибудь задавались вопросом, кто первым определил функции плаценты и пуповины человека? Снова Аристотель.

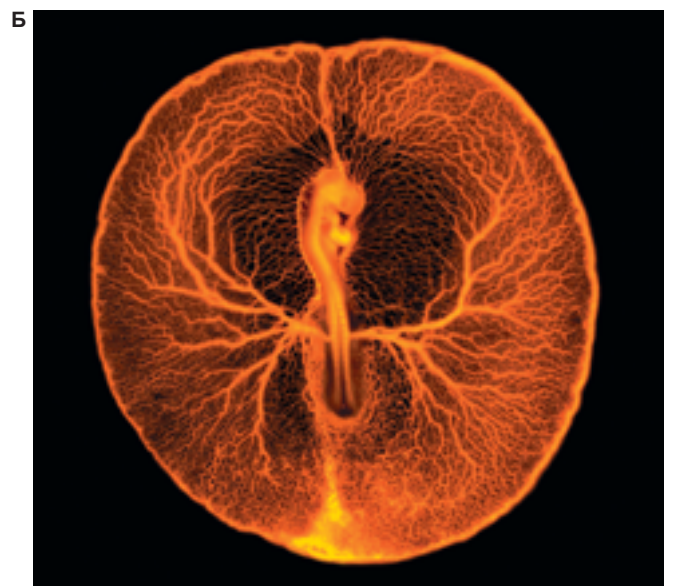
В следующие 2000 лет после Аристотеля эмбриология прогрессировала на удивление мало. Лишь в 1651 г. Уильям Гарвей заключил, что все животные — даже млекопитающие — происходят из яйца. *Ex ovo omnia* «Все из яйца» — гласил девиз на первой странице его книги «О возникновении живых существ», исключившей спонтанное зарождение животных из грязи или экскрементов¹. Гарвей также первым увидел бластодерму куриного яйца (небольшой участок яйца со свободной от желтка цитоплазмой, дающий начало эмбриону) и впервые заметил «островки» кроветворной ткани до образования сердца. Кроме того, Гарвей предположил, что амниотическая жидкость служит «амортизатором» для эмбриона.

Как и следовало ожидать, эмбриология по большей части оставалась в области спекуляций, пока

изобретение микроскопа не позволило проводить детальные наблюдения (рис. 1.3). Марчелло Мальпиги опубликовал первый отчет о микроскопическом наблюдении развития курицы в 1672 г. Именно в нем были впервые идентифицированы бороздка образующейся нервной трубки и дающие начало мышцам сомиты, а также первая система артерий и вен — к желтку и от него.



Из: M. Malpighi. 1672. *De Formatione Pulli In Ovo*. Лондон



С разрешения: Винсент Паске

Рис. 1.3. Анатомическое строение развивающегося цыпленка. **А.** Дорсальный вид (вид «сверху» на то, что впоследствии станет спиной) двухдневного куриного эмбриона, зарисованный Марчелло Мальпиги в 1672 г. **Б.** Дорсальный вид куриного эмбриона в конце второго дня развития, примерно через 45 мин после откладывания яйца. Сердце начинает биться на второй день. Сосудистая система эмбриона была проявлена введением флуоресцентных гранул в циркуляторное русло. Эффект трехмерности был получен путем наложения двух отдельных изображений

¹ Это заявление далось Гарвею нелегко, так как он знал, что оно противоречит взглядам почитаемого им Аристотеля. Аристотель утверждал, что менструальная жидкость образует вещество эмбриона, в то время как семя дает ему форму и оживляет.

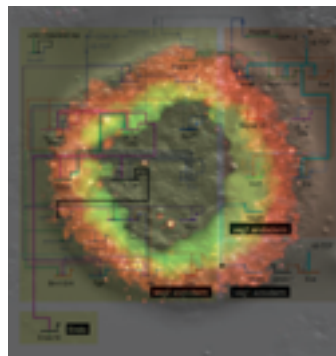
Развитие — это образование организованного тела из относительно гомогенного материала. Возникают вопросы: как телу всегда удается образовывать голову над плечами? Почему сердце находится на левой стороне туловища? Как простая трубка образует сложные структуры головного и спинного мозга, порождающие мышление и движение? Почему мы не можем отрастить новые конечности, как саламандры? Как возникают межполовые анатомические различия?

Надо отдать дань сложности этих вопросов: наши ответы должны объяснять сеть причинно-следственных связей от гена до работающего органа. Сказать, что млекопитающие с двумя X-хромосомами обычно самки, а с XY-хромосомами — обычно самцы, недостаточно, чтобы объяснить определение пола биологу развития, который хочет знать, *как* генотип XX порождает самку и *как* генотип XY порождает самца. По аналогии, генетик мог бы спросить, как глобиновые гены передаются из поколения в поколения, а физиолог поинтересовался, в чем заключается функция их белков в организме. Но биолог развития спросит: как получается, что глобиновые гены экспрессируются только в красных кровяных клетках, и как они активируются только в определенные моменты развития. (Ответы мы до сих пор не знаем.) Область биологии определена характерным набором вопросов, подобно тому, как нас самих (по крайней мере, отчасти) определяют вопросы, которые мы задаем. Добро пожаловать в область важных и замечательных вопросов!

Развитие решает две основные задачи: во-первых, порождает клеточное разнообразие и упорядоченность в пределах отдельного организма; во-вторых, обеспечивает непрерывность жизни из поколения в поколение. Говоря другими словами, перед биологией развития стоят два фундаментальных вопроса: Как зигота дает начало взрослому телу? И как это тело производит новые тела? Огромные вопросы могут быть поделены на ряд следующих вопросов, разбираемых биологами развития.

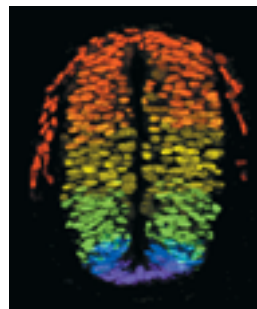
• **Вопрос дифференцировки.** Единственная клетка (оплодотворенное яйцо) дает начало сотням разных клеточных типов — мышечным и эпидермальным клеткам, нейронам, клеткам хрусталика, лимфоцитам и другим клеткам крови, жировым клеткам и т. д. Образование такого клеточного разнообразия называют **дифференцировкой**. Все клетки тела (за редкими исключениями) содержат один и тот же набор генов. Как же за счет идентичных генетических инструкций образуются различные клеточные типы? Как может единственное оплодотворенное яйцо давать начало такому множеству клеточных типов?¹

¹ В теле взрослого человека различают более 210 типов клеток, однако это число мало что говорит о том, сколько типов клеток образуется в человеческом теле на всем протяжении развития.



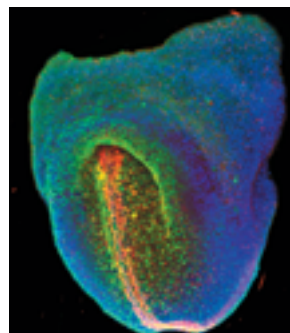
И. S. Peter и E. H. Davidson. 2011.
Nature 474: 635–639

• **Вопрос образования разметки тела.** От полос на теле зебры или *Danio rerio* до анатомических частей нашего тела — везде клетки и ткани стандартно располагаются в соответствии с узнаваемым планом. Голова спереди, хвост сзади, конечности по бокам от центрально расположенной нервной системы. Наше сердце расположено асимметрично, с левой стороны туловища. Признаки этой разметки можно обнаружить уже в начале эмбрионального развития. Какие процессы контролируют установление разметки типов тканей и клеток?



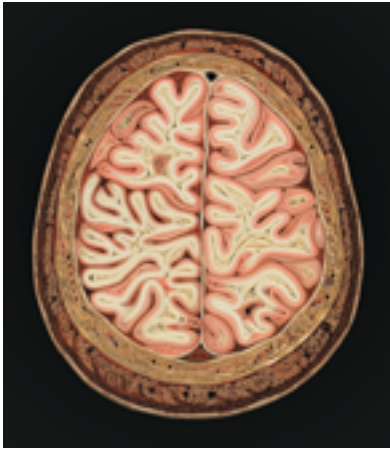
С разрешения:
E. M. Gorostiza

• **Вопрос морфогенеза.** Как клетки нашего тела организуются в работающие структуры? Дифференцированные клетки распределены не случайным образом: они организованы в сложные ткани и органы. В ходе развития клетки делятся, мигрируют и погибают; ткани складываются и разделяются. Головной и спинной мозг с их складчато-трубчатой формой начинался как пласты клеток. Пищеварительная система функционально связывает рот и анальное отверстие. Такое создание упорядоченной формы называют **морфогенезом**, и он включает в себя координацию роста, миграции и гибели клеток.



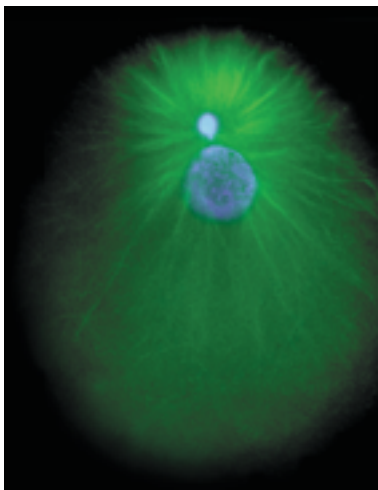
С разрешения:
I. Costello и E. Robertson

• **Вопрос роста.** Если бы каждая клетка в нашем лице прошла всего одно дополнительное деление, мы бы оказались устрасюще изуродованными. Если бы через лишний цикл деления прошла каждая клетка наших рук, мы бы завязывали шнуры, не нагибаясь. Как клетки узнают, когда перестать делиться? Наши руки с обеих сторон тела в основном оказываются одного и того же размера. Как деление клеток регулируется с такой точностью?



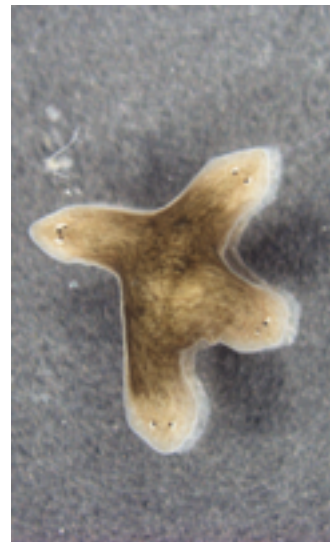
С разрешения: Lisa Nilsson

• **Вопрос размножения.** Сперматозоид и яйцеклетка — высокоспециализированные клетки, способные передавать инструкции по созданию организма из одного поколения в другое. Как выделяются половые клетки и что за инструкции в ядре и цитоплазме позволяют им образовывать потомков?



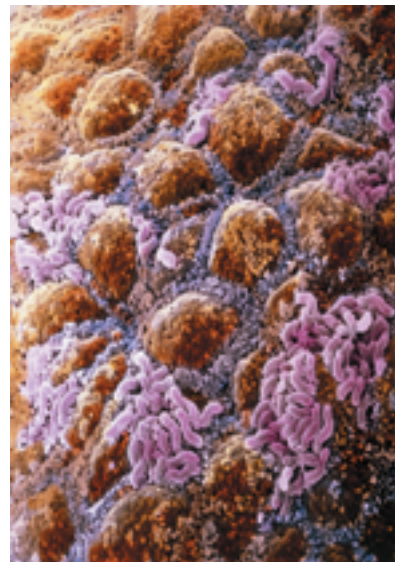
С обложки выпуска, содержащего J. Holy и G. Schatten. 1991. *Dev Biol* 147 (2), с разрешения авторов

• **Вопрос регенерации.** Некоторые организмы способны регенерировать каждую часть своего тела. Определенные саламандры регенерируют глаза и конечности, и многие рептилии регенерируют хвосты. В то время как млекопитающие в целом не блестят регенерационными способностями, в наших телах есть **стволовые клетки**, способные образовывать новые структуры даже у взрослых. Как стволовые клетки сохраняют эту способность и можем ли мы использовать ее для излечения заболеваний?



С разрешения: Junji Morokuma и Michael Levin

• **Вопрос интеграции с окружающей средой.** Развитие многих (вероятно, всех) организмов подвержено влиянию сигналов из среды, окружающей эмбрион или личинку. К примеру, у многих видов черепах пол зависит от температуры, в которой развивался эмбрион, будучи в яйце. У некоторых насекомых образование половой системы зависит от бактерий, переносимых в яйце. Определенные химические вещества из окружающей среды могут нарушать нормальное развитие, вызывая уродства у взрослых. Как развитие организма интегрируется в более масштабный контекст его среды обитания?



© P.M. Motta & F. Carpino/Univ. "La Sapienza"/Science Source

• **Вопрос эволюции.** Эволюция включает наследуемые изменения развития. Говоря, что предки сегодняшних лошадей с одним пальцем были пятипальными, мы подразумеваем, что на протяжении многих поколений предков лошади происходили изменения в развитии хряща и мышц эмбриона. Как изменения развития порождают новую форму тела? Какие наследуемые изменения возможны с учетом ограничений, накладываемых необходимостью выживания организма на протяжении всего развития?



С разрешения: R. R. Behringer

Вопросы, задаваемые биологами развития, становятся принципиальными в молекулярной биологии, физиологии, клеточной биологии, генетике, анатомии, исследовании рака, нейробиологии, иммунологии, экологии и эволюционной биологии. Каждая из этих дисциплин имеет корни, уходящие в биологию развития. И все же, в отличие от своих научных «потомков», которые могут «обрастать» все новыми группами ограниченных парадигм, биология развития остается плюрипотентной. Недавно было даже высказано мнение, что биология развития является «стволовой клеткой биологических дисциплин» (Gilbert, 2017).

ВЫБИРАЯ ОРГАНИЗМ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОПРОСА: МОДЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

Для ответа на вопросы, задаваемые биологами развития, исследователи нуждаются в податливом экспериментальном организме. Что делает организм «хорошей моделью» для решения конкретных вопросов? Так же как топор и пила подходят для близких, но все-таки разных задач, отдельные модельные системы среди животных дают исследователям разные преимущества. Некоторые из общих соображений по выбору хорошей модельной системы представлены ниже.

Размер. С точки зрения практики особенно важно учитывать размер взрослой особи. Легко ли разместить значительное число размножающихся взрослых особей в выделенной для этого лабораторной инфраструктуре? К примеру, для размещения 50 мышей в клетках необходимо гораздо больше места и затрат, чем для размещения 50 мух во флаконе.

Время генерации. Сколько времени требуется организму, чтобы пройти жизненный цикл от эмбриона до половозрелой взрослой особи? Кроме того, сколько длится эмбриональный период? Жизненный цикл круглого червя *Caenorhabditis elegans* в целом занимает 3 дня, в то время как у *Danio* «от яйца до яйца» проходит примерно 3 месяца. Однако ранний эмбриогенез *Danio* длится всего 24 ч.

Доступность эмбрионов. Чтобы изучать эмбриологию, исследователи должны иметь возможность видеть сам эмбрион и работать с ним. Доступность эмбрионов у отдельных видов различается. Одни рассеяны в воде и легко могут быть собраны, другие развиваются в непрозрачной оболочке, например птичьим яйце или даже в теле матери (в матке) в случае млекопитающих.

Возможность генетического исследования. Еще с работ Менделя на горохе биологи развития стремились идентифицировать генетическую основу всех процессов развития, от эмбриологии до патологии. Хотя вся жизнь основана на комбинации и использовании четырех азотистых оснований, у каждого вида свой геном. Различны и размеры генома, и его организация, и содержание, что может влиять на степень возможного генетического вмешательства. К примеру, исследователи, изучающие регенерацию мексиканской саламандры, вынуждены работать с самым большим геномом из когда-либо прочтенных.

Тип организма и его филогенетическое положение. В идеале поиск ответа на вопрос исследования должен приводить к выбору моделей развития. Если исследователи заинтересованы в замечательном явлении метаморфоза, они, очевидно, ограничены в выборе немногими модельными системами, проявляющими такие трансформации, например плодовой мушкой и лягушкой. Если они изучают развитие человека, то могут использовать одного из млекопитающих (мышь) или культуру человеческих клеток. Если их вопросы сфокусированы на расшифровке изменений развития, движущих эволюцию, они могут выбирать виды, занимающие информативное филогенетическое положение, такие как харофитовые водоросли, близкие к истокам многоклеточных наземных растений.

Простота экспериментальных манипуляций. Последнее, но не по значимости, соображение — насколько данный организм подходит для экспериментов, необходимых для ответа на заданный вопрос. Например, в силу длительных и значительных вложений в развитие модельных систем плодовой мушки и мыши существует множество мощных молекулярно-генетических инструментов для манипулирования функциями генов и белков в ходе эмбрионального развития этих организмов. Аналогичным образом, доступность обширного массива информации по генетике и развитию небольшого представителя семейства капустных *Arabidopsis thaliana* сделала его широко используемым модельным организмом для исследований цветковых растений.

ОБЫЧНЫЕ ПОДОЗРЕВАЕМЫЕ

Среди наиболее распространенных модельных систем, используемых в изучении эмбрионального развития, — цветковое растение (*Arabidopsis thali-*



Рис. 1.4. Некоторые из модельных систем, задействованных в изучении развития. Силуэты обозначают следующие модельные организмы (слева направо): *Arabidopsis thaliana*, *Drosophila melanogaster*, *Hydra vulgaris*, *Caenorhabditis elegans*, *Xenopus laevis*, *Danio rerio*, *Gallus gallus*, *Mus musculus* и стволовые клетки *Homo sapiens* (изображена бластоциста с внутренней клеточной массой)

ана), морской еж (*Strongylocentrotus purpuratus*), асцидия (*Ciona intestinalis*), плодовая мушка (*Drosophila melanogaster*), круглый червь (*Caenorhabditis elegans*), рыбка данио (*Danio rerio*), гладкая шпорцевая лягушка (*Xenopus laevis*), курица (*Gallus gallus*) и мышь (*Mus musculus*) (рис. 1.4). Однако этот короткий список обычных «подозреваемых» не вполне отражает разнообразие организмов, используемых при изучении развития. Например, к одним из лучших животных для изучения регенерации относятся гидра, плоские черви планарии, саламандра *Axolotl* и иглистые мыши. Многие из перечисленных модельных систем активно применяют для моделирования развития болезней человека. Кроме того, при изучении развития человека «в чашке» используют человеческие плюрипотентные стволовые клетки.

Развитие геномных и молекулярных подходов резко увеличило доступность нетрадиционных и немодельных организмов для исследования развития. Студентам, делающим сегодня первые шаги в области биологии развития, открываются захватывающие перспективы. Вам уже не придется ограничивать себя стандартными модельными системами, напротив, любой вид может стать модельным организмом в вашем исследовании.

Жизненный цикл

Своими первыми исследованиями модельных организмов описательная эмбриология принесла нам понимание разнообразия их жизненных циклов.

Жизненный цикл животного

Большинство животных от земляных червей и термитов до орлов и гончих проходят через схожие стадии развития: оплодотворение, дробление, гастрюляцию, органогенез, вылупление (или рожде-

ние), метаморфоз и гаметогенез. Стадии развития от оплодотворения до вылупления (или рождения) собирательно называют **эмбриогенезом**.

- 1. Оплодотворение** включает слияние созревших половых клеток, сперматозоида и яйцеклетки, которые вместе называют **гаметами**. Слияние гамет стимулирует яйцеклетку к началу развития и запускает образование новой особи. Последующее слияние ядер гамет (мужского и женского **пронуклеусов**, каждый из которых содержит лишь половину набора хромосом, характерного для данного вида) обеспечивает эмбрион его **геномом**, т. е. собранием генов, направляющих развитие по тому же пути, что прошли родительские особи.
- 2. Дробление** состоит из серии митотических делений, непосредственно следующих за оплодотворением. В ходе дробления огромный объем цитоплазмы зиготы делится на множество более мелких клеток, называемых **бластомерами**. К концу дробления бластомеры обычно образуют сферу, известную как **бластула**¹.
- 3.** После того как темп митотических делений снижается, бластомеры совершают масштабные перемещения и меняют положение относительно друг друга. Эту последовательность обширных клеточных перестановок называют **гастрюляцией**, а об эмбрионе говорят, что он проходит стадию **гастрюлы**. В результате гастрюляции эмбрион приобретает три **зародышевых листка** (**энтодерму**, **эктодерму** и **мезодерму**), дальнейшие взаимодействия которых образуют все органы тела.

¹ В этой книге будет много терминов с корнем «бласт». Бластомер — клетка, образованная в раннем эмбрионе в ходе дробления. Бластула — эмбриональная стадия, состоящая из бластомеров; бластулу млекопитающих называют бластоцистой (см. гл. 12). Полость внутри бластулы — бластоцель. Бластулу без бластоцеля называют стереобластулой. Впячивание, с которого начинается гастрюляция, называют бластопором.

4. После установления зародышевых листков клетки взаимодействуют и перестраиваются для образования тканей и органов. Этот процесс называют **органогенезом**. Клетки зародышевых листков обмениваются химическими сигналами, что приводит к образованию конкретных органов в определенных местах. Некоторым клеткам приходится пройти долгий миграционный путь от места своего происхождения к конечному положению. Среди них — предшественники клеток крови и лимфы, пигментные клетки и гаметы (яйцеклетки и сперматозоиды).
5. У большинства видов вылупляющийся из яйца или рождающийся организм не является половозрелым. Напротив, чтобы превратиться в половозрелую взрослую особь, организм должен пройти метаморфоз. У большинства животных молодой организм называют **личинкой**, и он может очень сильно отличаться от взрослого внешне. У некоторых видов стадия личинки длится дольше всех и используется для питания или расселения. У таких видов взрослая форма — это краткая стадия, единственная задача которой заключается в размножении. Например, у взрослых мотыльков тутового шелкопряда отсутствует ротовой аппарат, и они не способны питаться; личинка должна есть достаточно, чтобы запастись энергией для выживания и спаривания взрослой формы. Действительно, большинство самок мотыльков спариваются сразу по вылуплении из куколки, а летают лишь однажды — чтобы спариться и отложить яйца. После этого они умирают.
6. У многих видов имеется группа клеток для производства следующего поколения (а не образования развивающегося эмбриона). Эти клетки — предшественники гамет. Гаметы и их предшественников вместе называют **клетками зародышевого пути**, а они обособливаются для функции размножения. Все прочие клетки тела называют **соматическими**. Разделение на соматические клетки (дающие начало телу особи) и клетки зародышевого пути (вносящие вклад в образование нового поколения) зачастую является первой дифференцировкой, имеющей место в развитии животного. Клетки зародышевого пути впоследствии мигрируют в гонады, где дифференцируются в гаметы. Развитие гамет, называемое **гаметогенезом**, обычно не завершается до полного физического созревания организма. По достижении зрелости гаметы могут высвободиться и участвовать в оплодотворении с образованием нового эмбриона. Взрослый организм впоследствии проходит через старение и умирает, зачастую поддерживая ранний эмбриогенез потомства содержащимися в нем питательными веществами, и уменьшая своим уходом конкуренцию. Таким образом, цикл жизни начинается снова.

Жизненный цикл цветкового растения

В отличие от животных в жизненном цикле цветковых растений (как и всех остальных наземных растений) присутствуют две сменяющие друг друга стадии: стадия диплоидного **спорофита** (с двойным набором хромосом), производящая споры и стадия гаплоидного **гаметофита** (с одинарным набором хромосом), производящая гаметы. Представляя прекрасную розу с цветком, листьями, стеблем и корнями, вы видите стадию зрелого спорофита; внутри цветка же кроются мужской и женский гаметофиты, производящие спермии и ооциты. В момент оплодотворения эти гаметы образуют эмбрионы нового поколения спорофитов, спрятанные под защитной оболочкой семени (см. рис. 1.8). При наступлении оптимальных условий среды эмбрионы начинают развиваться, запуская очередной жизненный цикл.

Во многих отношениях жизненный цикл цветковых растений схож с общей схемой жизненного цикла животных. В обоих случаях производятся мужские и женские гаметы; мужские гаметы должны достичь женских, а последующее оплодотворение запускает деление клетки митозом и развитие эмбриона. Как и у животных, эмбрион формирует три зародышевых листка, хотя они организуются не за счет движений гастрюляции. Кроме того, эмбрион, развивающийся в семени, после завершения эмбриогенеза обычно делает паузу перед последующим прорастанием и ростом. Дремлющий период может быть чрезвычайно долгим. В отличие от животных растения обладают неограниченным ростом. Продолжающийся рост обеспечивают области ствольных клеток, называемые меристемами. Они расположены в апикальном и базальном концах эмбриона и сохраняются у взрослого организма. (У взрослых животных тоже есть ствольные клетки, но они не используются для неограниченного роста.) Дифференцировка тканей в развивающемся растении, как и у животных, приводит к органогенезу, но у клеток растений снаружи от плазматической мембраны присутствует клеточная стенка, которой нет у животных. Клеточная стенка растений накладывает множество ограничений на механизмы развития, связанные с ростом и разметкой клеток, ограничение плоскости клеточного деления, необходимость уникальных способов перемещения молекул между клетками и более надежных регенеративных ответов для восстановления.

Пример 1: жизнь лягушки

Жизненные циклы всех животных представляют собой модификации общей схемы, описанной выше. Здесь мы разберем конкретный пример развития леопардовой лягушки *Rana pipiens* (рис. 1.5).

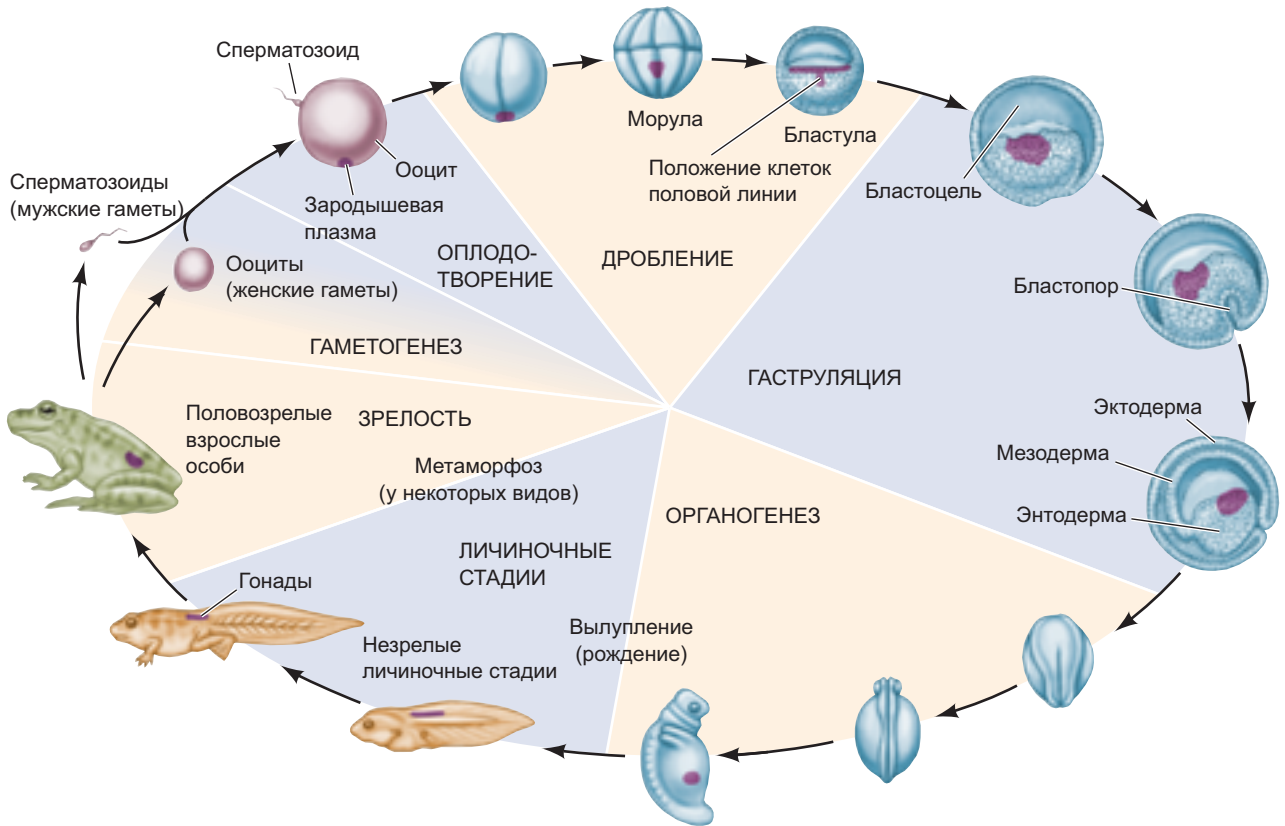


Рис. 1.5. Жизненный цикл леопардовой лягушки *Rana pipiens*. Стадии от оплодотворения до вылупления вместе называют эмбриогенезом. Область, отданная под производство клеток половой линии, выделена фиолетовым. Гаметоогенез, завершающийся у половозрелой взрослой особи, начинается у вида в разное время. (Размеры разноцветных клиньев указаны произвольно и не отражают долю жизненного цикла, занимаемую одной стадией.)

Гаметоогенез и оплодотворение

Конец одного жизненного цикла и начало следующего нередко тесно переплетены. Жизненные циклы часто зависят от факторов среды (головастики не выжили бы, вылупись они осенью, когда их источники пищи погибают), поэтому у большинства лягушек гаметоогенез и оплодотворение — сезонные события. Сочетание фотопериода (длины светового дня) и температуры указывает гипофизу зрелой самки лягушки на наступление весны. Секретируемые гипофизом факторы вызывают созревание сперматозоидов и яйцеклеток.

У большинства видов лягушек оплодотворение наружное (рис. 1.6А). Самец обхватывает спинку самки и оплодотворяет ооциты по мере того, как она их выметывает (рис. 1.6Б). Некоторые виды откладывают икру на прудовую растительность, и тогда слизистая оболочка приклеивается к поверхности растений и закоривает на ней икринки. Икра других видов плавает в середине пруда без какой-либо опоры. Про жизненные циклы важно запомнить то, что они зависят от условий окружающей среды.

Оплодотворение позволяет убить двух зайцев: провести половой процесс (генетическую рекомбинацию) и воспроизведение (создание новой особи). Геномы гаплоидных мужского и женского пронуклеусов сливаются и рекомбинируют, образуя диплоидное ядро зиготы. Кроме того, проникновение сперматозоида способствует перемещению цитоплазмы внутри только что оплодотворенной икринки. Это смещение будет принципиально для установления трех осей тела лягушки: передне-задней (голова–хвост), дорсально-вентральной (спина–брюшко) и лево-правой. Важно также, что оплодотворение активирует молекулы, необходимые для начала дробления и гастрюляции (Rugh, 1950).

Дробление и гастрюляция

Во время дробления общий объем икринки лягушки остается неизменным, но делится на десятки тысяч клеток (рис. 1.6В, Г). Гастрюляция у лягушки начинается в точке на поверхности эмбриона примерно напротив точки вхождения сперматозоида с образования ямки, называемой **бластопором** (рис. 1.6Д).

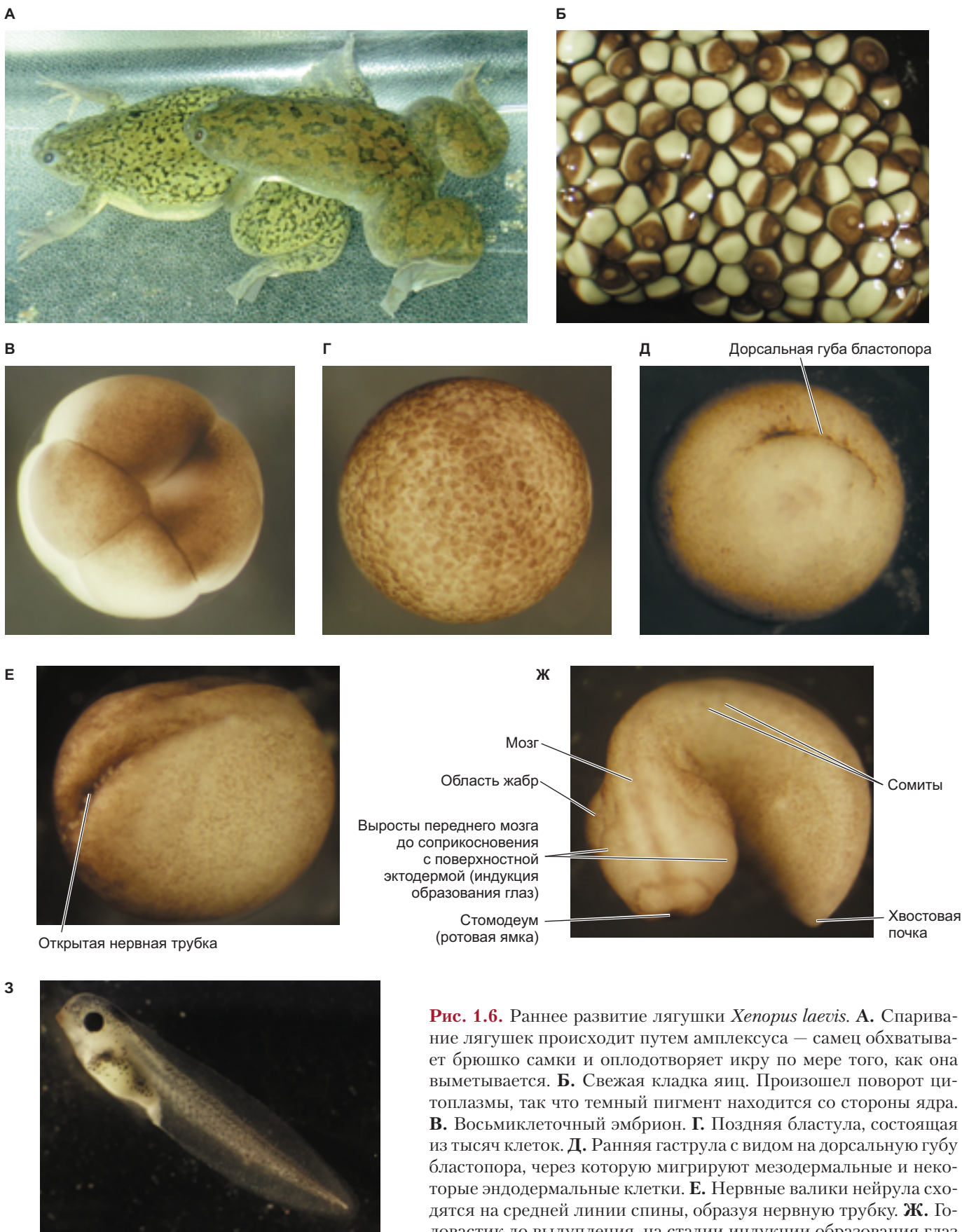


Рис. 1.6. Раннее развитие лягушки *Xenopus laevis*. **А.** Спаривание лягушек происходит путем амplexуса — самец обхватывает брюшко самки и оплодотворяет икру по мере того, как она выметывается. **Б.** Свежая кладка яиц. Произошел поворот цитоплазмы, так что темный пигмент находится со стороны ядра. **В.** Восьмиклеточный эмбрион. **Г.** Поздняя бластула, состоящая из тысяч клеток. **Д.** Ранняя гастрюла с видом на дорсальную губу бластопора, через которую мигрируют мезодермальные и некоторые энтодермальные клетки. **Е.** Нервные валики нейрула сходятся на средней линии спины, образуя нервную трубку. **Ж.** Головастики до вылупления, на стадии индукции образования глаз выпячиваются переднего мозга. **З.** Зрелый головастик, уплывший от кладки и питающийся самостоятельно

С разрешения: Michael Danilchik и Kimberly Ray (развитие яйца *Xenopus*)



Рис. 1.7. Метаморфоз лягушки. **А.** При сравнении взрослой лягушки-быка с головастиком становится очевидно, что произошли крупные изменения. Обратите особое внимание на различие в строении челюсти и конечностей. **Б.** Головастики до метаморфоза. **В.** Предметаморфный головастики, виден рост задних конечностей. **Г.** Начало метаморфного климакса с появлением передних конечностей. **Д, Е.** Стадии климакса

Бластопор, отмечающий будущую дорсальную сторону эмбриона, увеличивается, становясь кольцом. Клетки, мигрирующие через него внутрь эмбриона, становятся мезодермой и энтодермой; клетки, остающиеся снаружи от кольца, становятся эктодермой, и этот наружный слой расширяется, покрывая целый эмбрион. Таким образом, к концу гаструляции эктодерма (предшественник эпидермиса, мозга и нервов) остается снаружи эмбриона, энтодерма (предшественник выстилки кишечника и дыхательных путей) оказывается в глубине эмбриона, а мезодерма (предшественник соединительной ткани, мышц, крови, сердца, скелета, гонад и почек) — между ними.

Органогенез

Органогенез лягушки начинается, когда клетки наиболее дорсальной части мезодермы уплотняются, образуя клеточный тяж под названием хорда¹. Клетки хорды выделяют химические сигналы, меняющие траекторию развития эктодермальных клеток, лежащих над ними. Клетки над хордой, вместо того чтобы образовать эпидермис, получают указание становиться клетками нервной системы. Они меняют форму и приподнимаются над окружностью тела (рис. 1.6Е).

¹ Хотя во взрослом состоянии хорда у позвоночных отсутствует, эта эмбриональная структура необходима для становления идентичности расположенных над ней эктодермальных клеток (см. гл. 13).

На этой стадии эмбрион называют **нейрулой**. Предшественники нервных клеток удлинняются, растягиваются и складываются внутрь эмбриона, образуя **нервную трубку**. Будущие эпидермальные клетки спины покрывают ее сверху.

Как только нервная трубка сформирована, она вместе с хордой вызывает изменения в соседних областях, и органогенез продолжается. Мезодермальная ткань, прилегающая к нервной трубке и хорде, сегментируется на **сомиты** — предшественники мышц спины, позвонков и дермы (внутренней части кожи) у лягушки. У эмбриона развиваются рот и анальное отверстие, а сам он удлинняется, приближаясь по строению к знакомому нам головастику (рис. 1.6Ж). Нейроны образуют связи с мышцами и другими нейронами, формируются жабры, и личинка готовится к выходу из икринки. Вылупившийся головастики будет питаться самостоятельно, как только истощатся запасы желтка, которыми его снабдила мать.

Метаморфоз и гаметогенез

Метаморфоз живущей исключительно в воде личинки во взрослую лягушку, способную жить на суше, — одна из наиболее поразительных трансформаций в биологии. Модифицируется практически каждый орган, и в результате имеет место разительное изменение формы (**рис. 1.7**). Задние и передние конечности, которые взрослая особь будет использо-

вать для передвижения, дифференцируются по мере рассасывания хвоста головастика. Хрящевой череп головастика замещается преимущественно костным черепом молодой лягушки. Роговые зубы, которыми головастик рвет прудовые растения, исчезают, и развиваются мышцы языка, необходимые для ловли мух взрослой лягушкой. В то же время длинный кишечник головастика — особенность травоядных — укорачивается, приходя в соответствие с хищным питанием взрослой особи. Жабры регрессируют, а легкие увеличиваются. Метаморфоз у амфибий запускают гормоны гипофиза головастика (о механизмах, с помощью которых тиреоидные гормоны обеспечивают эти изменения, см. в гл. 21). Скорость метаморфоза адаптирована к условиям окружающей среды. К примеру, в умеренных широтах метаморфоз *Rana* должен проходить до замерзания пруда зимой. Взрослая леопардовая лягушка может закопаться в грязь и пережить зиму; головастик не может.

После завершения метаморфоза начинается развитие половых клеток (сперматозоидов и яйцеклеток). Гаметогенез может занимать длительное время. У *Rana pipiens* на созревание яйцеклеток в яичниках самки уходит 3 года. Для созревания сперматозоидов нужно меньше времени; самцы *Rana* зачастую фертильны вскоре после метаморфоза. Созревшими называют половые клетки, способные завершить **мейоз** — деление, уменьшающее ploidyность хромосомного набора для образования гаплоидных гамет. После прохождения мейоза ядра зрелых сперматозоидов и яйцеклеток могут сливаться при оплодотворении, восстанавливая диплоидный хромосомный набор и запуская процессы, ведущие к развитию и продолжению цикла жизни.

Пример 2: даже в жизни сорняков есть место цветам

Обсуждать развитие растений мы будем, фокусируясь в основном на исследованиях, проведенных на покрытосеменном растении *Arabidopsis thaliana*. Это небольшое цветковое растение, которое считают сорняком, отвечает всем критериям отличного лабораторного модельного организма. Его жизненный цикл длится всего 6 недель, технологии разведения рутинны, а геном относительно невелик и был многократно секвенирован и аннотирован. Разнообразие генетических, экологических и других экспериментальных подходов, доступных исследователям *A. thaliana*, обеспечило глубокое понимание механизмов, управляющих всеми аспектами жизненного цикла этого сосудистого растения. Важно, что в силу монофилиетического происхождения (от единственного общего предка) наземных растений многое из того, что известно о развитии *A. thaliana*, применимо ко всем растениям (Koornneef and Meinke, 2010; Provart et al.,

2016). Однако цветущий сорняк — не платан и не кукуруза; механизмы эмбриогенеза у разных растений разнообразны, и некоторые из них мы опишем ниже.

Фазы репродукции и гаметофита

Взрослое цветковое (покрытосеменное растение) в фазе репродукции обладает полностью развитыми цветками с производящими пыльцу тычинками (мужскими половыми органами) и содержащими завязь пестиками (женскими половыми органами), в которых образуются соответственно гаплоидные спермии и ооциты (рис. 1.8). Гаметы вырабатываются в фазе гаметофита. Когда пыльца доставляет содержащийся в ней спермий к ооциту, происходит оплодотворение с образованием диплоидной зиготы (одноклеточного эмбриона (см. гл. 7; Huijser and Schmid, 2011).

Эмбриогенез и созревание семени

В отличие от дробления у животных, которое препятствует значительному накоплению желтка в ооцитах, дробление семенных растений желтком не ограничено, так как питательные вещества для эмбриона запасены у них в окружающем его эндосперме семени (см. рис. 1.8; Palovaara et al., 2016). Чрезвычайно важно, что зигота делится, но делает это асимметрично. Первое деление зиготы дает маленькую (примерно одна треть от начального объема) апикальную клетку и гораздо более крупную базальную. Апикальная клетка далее дает начало собственно эмбриону, в то время как базальная становится связкой, служащей для поддержания эмбриона, в том числе обеспечивая его развитие в полости семени. Это первоначальное асимметричное деление задает первичную апикально-базальную ось эмбриона, в соответствии с которой побеги (стебли, листья, цветы) вырастут из самых апикальных клеток, а корни — из самых базальных. Точно выставленные поперечная и продольная плоскости клеточных делений продолжают построение зародыша через глобулярную, сердцевидную стадии, стадию торпеды и созревания (см. рис. 1.8). Поскольку клетки растений не способны мигрировать или двигаться, у них не происходит гастрюляционных перемещений, наблюдаемых в эмбриогенезе животных; различные морфологии этих стадий обусловлены манипуляцией плоскостью деления клеток и направленностью их роста.

Среди основных структур, формируемых в ходе эмбриогенеза *A. thaliana*, — меристемные ткани корня и стебля и эмбриональные листья, называемые **семядолями** (см. рис. 1.8). Кластер наиболее базальных клеток эмбриона обладает поведением ствольных клеток, и его называют **апикальной меристемой корня**, или АМК (root apical meristem, RAM). Клетки,

расположенные вдоль центральной оси эмбриона в его наиболее апикальной части, называют **апикальной меристемой побега**, или АМП (shoot apical meristem, SAM); они также обладают свойствами самообновления и дифференцировки (см. рис. 1.8). Кроме того, боковые оси, создающие сердцевидную морфологию, дают начало двум семядолям, обеспечивающим питательные вещества для поддержания развития на протяжении эмбриогенеза и прорастания семени (см. рис. 1.8).

Растения не обладают большим разнообразием клеточных типов, но в эмбрионе сразу же сегреги-

руются три характерных типа ткани: **покровные, опорные и сосудистые**. Покровные клетки образуют внешние слои эпидермиса растений. Опорные ткани дают начало основной массе внутренних структур растения. Клетки в самой середине эмбриона образуют сосудистые ткани: **ксилему**, представляющую собой каналы для доставки воды и питательных веществ вверх по растению, и **флоэму** — каналы для доставки сахаров, образованных в результате фотосинтеза, и других метаболитов, в основном от листьев к тем частям, которые поглощают их больше, чем производят.

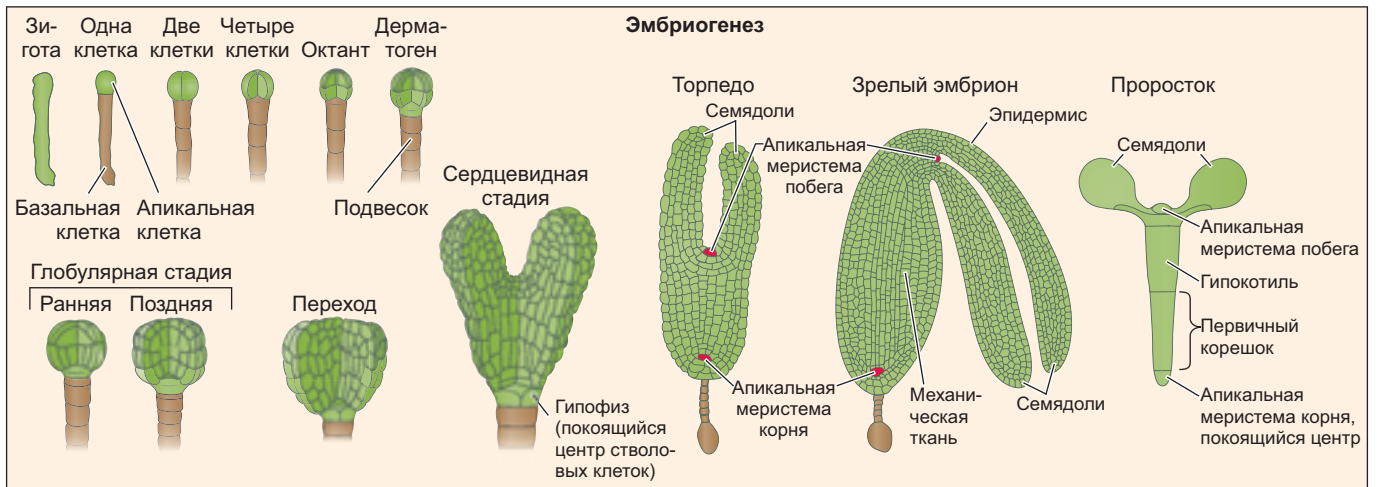
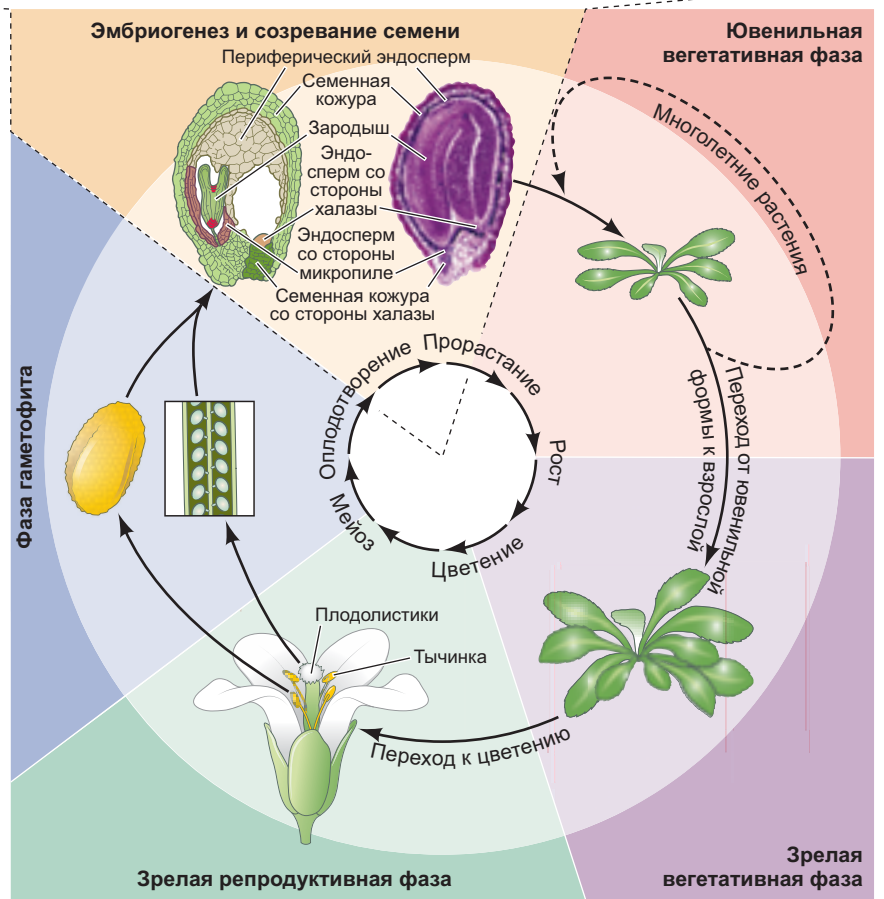


Рис. 1.8. Жизненный цикл *Arabidopsis thaliana*. В нижней части представлена каждая фаза чередования поколений, от зрелой репродуктивной фазы до фазы гаметофита, эмбриогенеза, созревания семени и вегетативных фаз в конце. В семени показаны две стадии эмбрионального развития (торпедо и созревания). В верхней части дано трехмерное изображение стадий эмбриогенеза от зиготы до зрелого эмбриона. Обратите внимание на апикальные меристемы побега и кроны, обозначенные на стадиях торпедо и зрелого эмбриона. (Верхняя часть из: J. Palovaara et al., 2016. *Annu Rev Cell Dev Biol* 32: 47–75; S. Yoshida et al. 2014. *Dev Cell* 29: 75–87; с разрешения Meryl Hashimoto, Mark Belmonte, Julie Pelletier и John Harada; нижняя часть по данным: P. Huijser and M. Schmid, 2011. *Development* 138: 4117–4129.)



Вегетативные фазы: от роста спорофита до определения соцветия

По завершении прорастания образовавшийся спорофит начинает расти и вступает в ювенильную вегетативную фазу, в которой в целом увеличиваются масса и общий размер растения до перехода во взрослую вегетативную фазу. Следом наступает взрослая репродуктивная фаза, во время которой происходит смена программы дифференцировки клеток АМП, в результате чего они начинают производить репродуктивные ткани вместо стеблей и листьев. Это означает, что на растении появляются цветки с вырабатываемыми гаметами тычинками и пестиками. Как только растение завершает свое развитие, цикл жизни может повториться.

Обзор раннего развития животных

Способы дробления

Э. Б. Уилсон, один из пионеров, начавших применять принципы клеточной биологии в эмбриологии, в 1923 г. отметил: «Нам с нашим ограниченным разумением кажется нетрудным разделить ядро на равные части. Клетка, очевидно, придерживается совершенно иного мнения». Действительно, отдельные организмы осуществляют дробление совершенно разными способами, а механизмы этих различий остаются предметом изучения клеточной биологии и биологии развития. Клетки на стадии дробления называют бластомерами. У большинства видов животных (важное исключение — млекопитающие) как изначальная скорость деления клеток, так и расположение бластомеров относительно друг друга находятся под контролем белков и мРНК, запасенных в ооците, и лишь позднее скорость деления клеток и относительное положение бластомеров переходят под контроль собственного генома новообразованного организма (т. е. генома зиготы). На начальных этапах развития, когда ритмы дробления контролируются материнскими факторами, объем цитоплазмы не увеличивается и вместо этого цитоплазма зиготы разделяется на все более мелкие клетки — половинки, четвертинки, восьмые части и т. д. У большинства беспозвоночных и многих позвоночных дробление протекает очень быстро и, вероятно, представляет собой адаптацию для быстрого получения большого числа клеток и восстановления ядерно-цитоплазматического соотношения, характерного для соматических клеток. Эмбрион часто достигает этого за счет пропуска периодов клеточного цикла (фазы G_1 и G_2), когда происходит рост клетки. Икринка лягушки, например, способна поделиться на 37 000 клеток всего за 43 ч. Митоз в дробящихся

эмбрионах *Drosophila* происходит каждые 10 мин в течение более чем двух часов, и образуется около 50 000 клеток всего за 12 ч.

Способ дробления, присущий эмбрионам конкретного вида, обусловлен двумя основными параметрами: 1) количеством и распределением желтка в цитоплазме, определяющими возможное место деления и относительные размеры бластомеров; 2) факторами цитоплазмы ооцита, влияющими на угол наклона веретена митоза и время его образования.

В целом желток затрудняет деление. Когда один полюс яйца относительно свободен от желтка, клеточные деления протекают быстрее, чем на противоположном полюсе. Богатый желтком полюс называют **вегетативным**; на **анимальном полюсе** концентрация желтка относительно мала. Ядро зиготы часто смещено к анимальному полюсу. На **рис. 1.9** представлена классификация типов дробления и влияние желтка на симметрию и характер дробления. На одном конце спектра находятся ооциты некоторых морских ежей, млекопитающих и улиток. Ооциты содержат немного равномерно распределенного желтка и поэтому их называют **изолецитальными** (в пер. с греч. — равножелтковые). У этих видов дробление голобластическое (от греч. *holos* — полный), т. е. борозда дробления проходит через весь ооцит. Из-за малого количества желтка эти эмбрионы должны иметь источник питательных веществ. Большинство из них образует прожорливую личиночную форму, в то время как плацентарные млекопитающие получают питание от матери через плаценту.

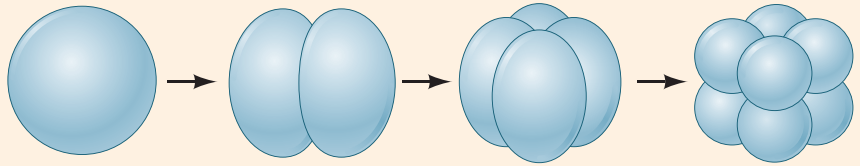
На другом конце спектра находятся ооциты насекомых, рыб, рептилий, птиц и яйцекладущих млекопитающих (однопроходных). Большая часть объема клетки у них занята желтком. У этих животных желтка должно быть достаточно, чтобы поддерживать их на протяжении всего эмбрионального развития. Зиготы, содержащие большие скопления желтка, проходят меробластическое дробление (от греч. *meros* — часть), в ходе которого делится лишь часть цитоплазмы. Борозда дробления не проникает в часть цитоплазмы с желтком, потому что его гранулы препятствуют образованию мембраны. У насекомых желток находится в центре яйца (т. е. они **центролецитальные**) и деление цитоплазмы происходит только в узком ободке по периферии клетки (т. е. **дробление поверхностное**). В ооцитах птиц и рыб лишь малая часть свободна от желтка (**телолецитальные** ооциты), и потому клеточные деления могут проходить только в пределах небольшого диска цитоплазмы, что приводит к **дискоидальному дроблению**. Тем не менее это только общие правила, и даже близкородственные виды в разных местах обитания могут в ходе эволюции развивать различные способы дробления.

Желток лишь один из факторов, влияющих на способ дробления у данного вида. На вызванные им ограничения накладываются и наследуемые осо-

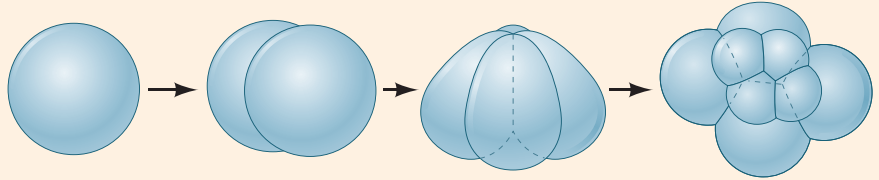
I. ГОЛОБЛАСТИЧЕСКОЕ (ПОЛНОЕ) ДРОБЛЕНИЕ

А Изолецитальная яйцеклетка
(редкий, равномерно распределенный желток)

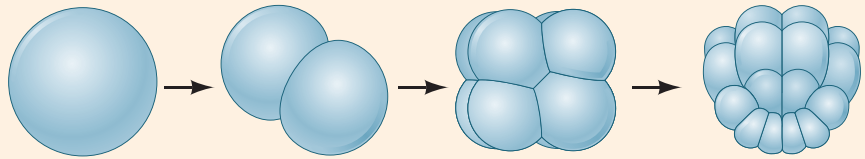
1. Радиальное дробление.
Иглокожие, ланцетник



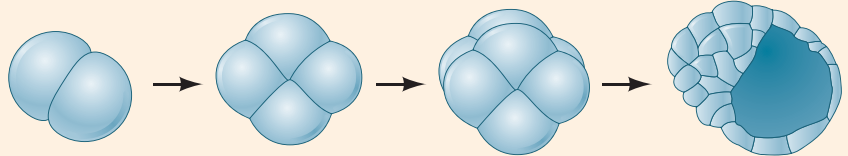
2. Спиральное дробление.
Аннелиды, моллюски, плоские черви



3. Билатеральное дробление.
Оболочки

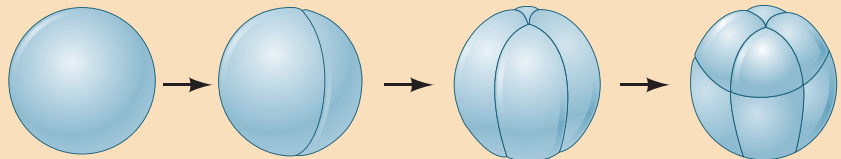


4. Ротационное дробление.
Млекопитающие, нематоды



Б Мезолецитальная яйцеклетка
(умеренное отложение белка на вегетативном полюсе)

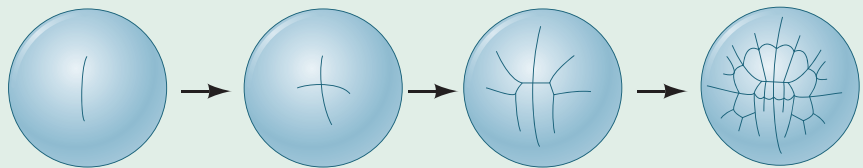
1. Радиальное дробление со смещением.
2. Амфибии



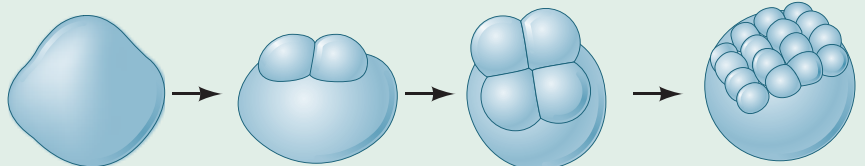
II. МЕРОБЛАСТИЧЕСКОЕ (НЕПОЛНОЕ) ДРОБЛЕНИЕ

А Телolecитальная яйцеклетка
(плотный желток, занимающий большую часть клетки)

1. Билатеральное дробление.
Головоногие моллюски



2. Дискоидальное дробление.
Рыбы, рептилии, птицы



Б Центролецитальная яйцеклетка
(желток по центру яйца)

1. Поверхностное дробление.
2. Большинство насекомых

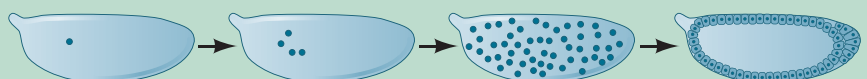


Рис. 1.9. Основные способы дробления

бенности деления клеток. Важность такого наследования легко заметить на примере изолецитальных ооцитов. В отсутствие значительного количества желтка имеет место голобластическое дробление. Описывают четыре его разновидности: *радиальное*, *спиральное*, *билатеральное* и *ротационное* голобластическое дробление (см. рис. 1.9).

Гастрюляция: важнейшее событие в нашей жизни

Согласно эмбриологу Льюису Вольперту, важнейшим моментом нашей жизни является не рождение, женитьба или смерть, а гастрюляция. Это не преувеличение. Гастрюляция — это то, что делает животных животными. (У животных она есть; у растений и грибов отсутствует.) В ходе гастрюляции клетки бластулы получают новое положение и новых соседей, устанавливается многослойный план строения организма. Клетки, образующие энтодермальные и мезодермальные органы, переносятся внутрь

эмбриона, в то время как клетки, образующие эпидермис (наружный слой кожи) и нервную систему, распространяются по его внешней поверхности. Таким образом, три зародышевых листка — наружная эктодерма, внутренняя энтодерма и мезодерма между ними — впервые образуются в ходе гастрюляции. Кроме того, устанавливается сценарий взаимодействия этих новообразованных тканей.

Гастрюляция обычно осуществляется как некоторая комбинация из нескольких типов движений. Движения захватывают целый эмбрион, и миграция клеток в одной его части на стадии гастрюляции должна быть точно скоординирована с другими движениями, происходящими в то же время. Хотя характер гастрюляции сильно варьирует у представителей царства животных, она всегда представляет собой комбинацию из пяти базовых типов клеточных движений — **инвагинации**, **инволюции**, **ингрессии**, **деламинации** и **эпиболии** (табл. 1.1).

Помимо определения того, какие клетки окажутся в каком из зародышевых листков, для развития эмбриона требуется установление трех главных осей,

ТАБЛИЦА 1.1. Типы клеточных движений в ходе гастрюляции¹

Тип движения	Описание	Иллюстрация	Пример
Инвагинация	Складывание внутрь пласта клеток (эпителия), напоминающее углубление от вдавливания на мягком резиновом мячике.		Энтодерма морского ежа
Инволюция	Движение внутрь расширяющегося внешнего слоя, в результате которого часть слоя распространяется по внутренней поверхности оставшихся снаружи клеток.		Мезодерма амфибий
Ингрессия	Миграция отдельных клеток с поверхности внутрь эмбриона. Эти клетки становятся мезенхимальными (т. е. несвязанными друг с другом) и мигрируют независимо.		Мезодерма морского ежа, нейробласты <i>Drosophila</i>
Деламинация	Разделение одного клеточного пласта на два более или менее параллельных. Хотя на клеточном уровне она напоминает ингрессию, в результате образуется новый (дополнительный) слой эпителиальных клеток.		Образование гипобласта у птиц и млекопитающих
Эпиболия	Движение эпителиальных пластов (обычно эктодермальных клеток), которые распространяются как единое целое (а не по отдельности), покрывая более глубокие слои эмбриона. Может происходить за счет деления клеток, изменения их формы или интеркаляции нескольких слоев клеток с уменьшением их числа; часто задействованы все три механизма		Образование эктодерм у морских ежей, оболочников и амфибий

¹ Гастрюляция любого конкретного организма представляет собой комбинацию нескольких этих движений.

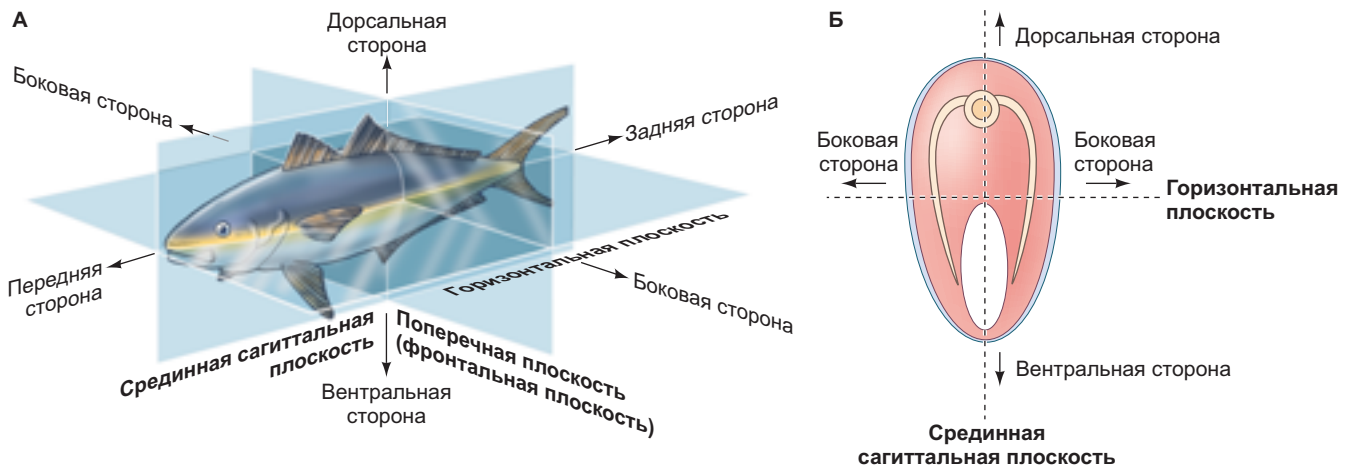


Рис. 1.10. Оси билатерально-симметричного животного. **А.** Только лишь одна срединная сагиттальная ось делит животное на одинаковые половины — левую и правую. **Б.** Поперечный срез вдоль передне-задней оси

закладывающих основу тела: передне-задней, дорсовентральной и лево-правой (рис. 1.10). **Передне-задняя** (или **антерио-постериорная**, АП) ось — это линия, идущая от головы до хвоста (или от рта до ануса у тех организмов, которые головой и хвостом не обладают). **Дорсально-вентральная** ось (ДВ, или **спинно-брюшная**) — это линия, идущая от спины (*dorsum*) к животу (*ventrum*). **Лево-правая** ось отделяет боковые стороны тела друг от друга. Хотя тела людей, например, могут казаться симметричными, вспомните, что у большинства из нас сердце находится в левой половине тела, а печень — в правой. Каким-то образом эмбрион узнает, какие органы относятся к одной стороне тела, а какие — к другой.

Первичные зародышевые листки и первые органы

Конец преформизму — идее о том, что все органы взрослого представлены в миниатюре внутри сперматозоида или яйцеклетки — настал лишь в 1820 годах, когда сочетание новой техники окрашивания, усовершенствованные микроскопы и организационные реформы в немецких университетах породили революцию в описательной эмбриологии. Новые методики позволили микроскопистам запечатлеть эпигенез анатомических структур, организационные реформы обеспечили их доклады аудитории, а студентов — возможностью продолжать исследования. В группе талантливых ученых, связавших свою работу с микроскопией, выделялись трое друзей, родившихся с интервалом в год, причем все трое по происхождению были из Прибалтики и учились в северной Германии. Работа Христиана Пандера, Генриха Ратке и Карла Эрнста фон Бэра превратила эмбриологию в специализированную область науки.

Изучая куриный эмбрион, Пандер открыл, что он состоит из зародышевых листков¹ — трех обособленных областей эмбриона, путем эпигенеза (т. е. образования *de novo*, или «с нуля») дающих начало дифференцированным клеточным типам и специализированным системам органов (рис. 1.11). Эти три слоя обнаружены в эмбрионах большинства типов животных:

- Эктодерма дает начало наружному слою эмбриона. Из нее происходит наружный слой кожи (эпидермис) и формируются нервная система и мозг.
- Энтодерма становится самым внутренним слоем эмбриона и дает начало эпителию пищеварительной трубки и связанных с ней органов (в т. ч. легких).
- Мезодерма оказывается зажатой между эктодермой и энтодермой. Она образует кровь, сердце, почки, гонады, кости, мышцы и соединительную ткань.

Пандер показал также, что зародышевые листки не образуют соответствующие им органы автономно (Pander, 1817). Скорее, каждый зародышевый листок «пока не настолько независим, чтобы было ясно, чем он является, и по-прежнему нуждается в помощи своих «сестер» на пути развития; поэтому, несмотря на то что им уже предначертан разный исход, все три листка сообща воздействуют друг на друга, пока каждый не достигнет определенного уровня». Пандер открыл взаимодействия тканей, которые мы сейчас называем индукцией. Ни одна ткань позвоночных не способна строить органы сама по себе; она обязательно взаимодействует с другими тканями (см. гл. 4).

¹ В английском языке зародышевые листки обозначают словами germ layers; germ является однокоренным с germination — прорастание и происходит от лат. germen — распускаться или давать почки. Названия трех зародышевых листков происходят от греч.: эктодерма — от ektos («снаружи») и derma («кожа»), мезодерма — от mesos («середина») и энтодерма — от endon («внутри»).

М. Дж. Ф. БАРРЕСИ, С. Ф. ГИЛБЕРТ

БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

Перевод нового издания известного учебника «**Биология развития**» **М. Дж. Ф. Барреси** и **С. Ф. Гилберта** возвращает читателей к основополагающим идеям этой быстро развивающейся междисциплинарной науки: регенерации, морфомеханике, развитию растений и генетическому контролю развития.

Издание претерпело ряд изменений:

- расширена глава по регенерации, теперь она не только уникально отражает захватывающие проблемы постэмбрионального развития, но и объясняет логическую основу механизмов регенерации;
- обновлены главы об оплодотворении, дроблении, гаструляции, раннем развитии позвоночных, клеточной дифференцировке и клеточных взаимодействиях в процессе развития;
- включена информация о биологии растений;
- представлен новый материал о морфомеханике развития во время гаструляции у дрозофилы и формирования легких млекопитающих;
- особое внимание уделено использованию полногеномных подходов.

Книга отлично иллюстрирована и станет путеводителем по густой сети текстов, онлайн-ресурсов и бесконечно растущего объема научной информации.

Предназначена для студентов и аспирантов биологических и медицинских вузов, а также их преподавателей. Будет полезна учащимся старших классов школ для более глубокого изучения предмета.