

Л. В. БЕЛОУСОВ

**БИОЛОГИЧЕСКИЙ
МОРФОГЕНЕЗ**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКОВСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА
1987**

Белоусов Л. В. Биологический морфогенез. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 239 с.

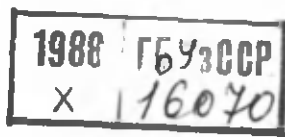
Монография посвящена рассмотрению биологического морфогенеза, т. е. процесса возникновения и усложнения форм и структур в ходе развития организма, с позиций теории самоорганизации (синергетики). Излагаются элементарные математические основы синергетики, современные данные по молекулярным и субклеточным основам морфогенеза; обсуждаются движущие силы эмбрионального морфогенеза, постэмбриональные морфогенетические процессы и эволюционные проблемы, связанные с морфогенезом.

Для научных работников, аспирантов, студентов старших курсов биологических специальностей университетов, а также для всех, кто интересуется фундаментальными проблемами биологии и связями биологии с физико-математическими дисциплинами.

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор *В. А. Голыченко*,
доктор физико-математических наук, профессор *Д. С. Чернавский*

Печатается по постановлению
Редакционно-издательского совета
Московского университета



VI
305671

ПРЕДИСЛОВИЕ

Интерес к биологическому морфогенезу, т. е. к проблеме возникновения новых форм и структур в индивидуальном (и, через его посредство, в историческом) развитии организмов, в последние годы заметно возрос. Нередко приходится слышать, что теперь, после общеизвестных успехов молекулярной биологии, проблемы морфогенеза и тесно связанной с ним цитодифференцировки должны быть выдвинуты на первый план. От прогресса в понимании морфогенеза ждут не только чисто познавательных, но и практических результатов для медицины, биотехнологии и бионики. Однако современный интерес к морфогенезу не ограничивается пределами биологии. Его можно рассматривать как составную часть характерной тенденции всего современного естествознания — стремления понять функционирование таких сложных и целостных систем, для которых неэффективны традиционные методы анализа и редукции и которые несводимы к простой сумме своих элементов. Эта тенденция, часто обозначаемая как системный подход, диктуется не только теоретическими, но и чисто прикладными (в первую очередь экологическими) задачами, стоящими перед человечеством.

Морфогенез, несомненно, является выражено системной проблемой, причем такой, к которой принципы системного подхода могут быть приложены с большой ясностью и конкретностью, полезной и для их собственного развития. Но этим не ограничиваются связи морфогенеза с небиологическими науками. Первостепенное значение для прогресса биологического морфогенеза имеет происшедшее в последние годы оформление физико-математической теории самоорганизации неравновесных природных систем, биологических и небиологических. Возникшая в результате новая синтетическая отрасль знания, часто называемая синергетикой, и связанные с ней математические подходы должны, по-видимому, рассматриваться как наиболее общая теоретическая основа также и для биологического морфогенеза.

Другое важное для морфогенеза научное событие произошло в последние годы уже в пределах самой биологии: путем кропотливых исследований на стыке молекулярного и клеточного уровней удалось приблизиться к пониманию тех структурных превращений, которые преобразуют химическую энергию клеток в механическую и могут поэтому рассматриваться как элементарные движущие силы морфогенеза. Занимающееся этими вопросами науч-

ное направление называют часто «биологией клетки», или «биологией клеточной подвижности».

Возникновение этих двух научных направлений создало совершенно новую ситуацию, многообещающую для развития как учения о биологическом морфогенезе, так и биологии в целом. Чтобы гармонически реализовать все возможности, заложенные в этой ситуации, кажется особенно важным уже сегодня, в самом начале движения по новому пути, найти способы содержательного объединения обоих названных направлений как между собой, так и с данными классической биологии.

Предлагаемая книга и посвящена прежде всего обсуждению того, как осуществить в области морфогенеза этот «великий синтез» теории самоорганизации с клеточной и классической биологией. Этой задаче подчинено не только содержание, но и структура книги. В ее 1-й главе излагаются сведения из современной физико-математической теории самоорганизации (синергетики). Главное, чем руководствовался автор при написании этой главы, — стремление сделать ее понятной и интересной для биологов разного профиля и степени математической подготовки. Поэтому автор стремился обрисовать биологический смысл и сферу применения каждого математического примера, а также «переложить» на язык синергетики такие привычные для биологов понятия, как компетенция, индукция, дифференцировка и другие. В этой же главе обосновывается центральная идея всей книги: необходимость уровневого описания и анализа морфогенеза, т. е. разложения его на небольшое число дискретных динамических уровней (уровней переменных морфогенеза) и исследования их взаимоотношений. Этот методологический принцип, проводимый на протяжении всей монографии, естественно вытекает как из синергетики, так и, в более широком аспекте, из системного подхода.

Математические знания, необходимые для усвоения данной главы и всей книги в целом, лишь незначительно выходят за пределы программы средней школы и, во всяком случае, не превышают объема курса математики для студентов-биологов университетов. Вместе с тем эта глава не может, конечно, рассматриваться как строгое и исчерпывающее изложение основ синергетики. Такую задачу успешно выполняет ряд вышедших в последние годы специальных монографий [1—4].

Более конкретные математические модели морфогенеза рассматриваются отдельно (в 3-й главе), поскольку им необходимо было предпослать обзор сведений об элементарных внутриклеточных процессах и межклеточных взаимодействиях, генерирующих механические силы морфогенеза. Составление этого обзора было, пожалуй, наиболее трудной задачей — столь обширна данная область знания и столь быстро она обновляется. Понимая, что данный обзор вполне может устареть еще до выхода книги в свет, автор тем не менее не видел возможности обойтись без него в книге о морфогенезе.

При переходе к собственно морфогенетическим главам перед

автором стояла дилемма: либо дать по возможности равномерный обзор самых различных концепций морфогенеза и тех биологических объектов, на примере которых закономерности морфогенеза исследуются, либо сосредоточиться на ~~темных~~ подходах и объектах, попытавшись объединить их в нечто целое. Отчасти ввиду ограниченного объема книги избран второй путь. По этой же причине в книге почти нет сведений о таких интересных морфогенезах, как морфогенезы сифоновых водорослей или слизистых грибов; весьма фрагментарны и приводимые в книге сведения по морфогенезам высших растений. Из числа теоретических концепций морфогенеза почти не рассматриваются модели клеточной сортировки и совсем не обсуждаются дискретные (автоматные) модели. О последних можно получить представление, в частности, по книге «Математическая биология развития» [см. 154].

Отказавшись, таким образом, от экстенсивного обзора, автор попытался взамен дать по возможности связную и последовательную картину морфогенеза некоторых объектов (преимущественно зародышей амфибий и вегетативного поколения гидроидных полипов) как многоуровневого динамического процесса. Возможности многоуровневого анализа морфогенеза других групп организмов и связанная с этим проблема эволюции морфогенеза обсуждаются в 6-й главе. Наконец, заключение можно рассматривать как запоздалую попытку автора оправдаться перед добросовестным читателем за то время, которое он потратил на чтение этой книги: здесь объясняется, чем, по мнению автора, все перед этим сказанное могло бы пригодиться биологу-исследователю.

Заканчивая эту книгу, я вспоминаю замечательных ученых недавнего времени, которых имел счастье знать: моего учителя Александра Гавриловича Гурвича, Павла Григорьевича Светлова и Владимира Николаевича Беклемишева. Все они считали морфогенез центральной проблемой биологии. Я рассматриваю свою работу как дальнейшее развитие их идей и хотел бы посвятить эту книгу их памяти.

Автор выражает глубокую признательность за прочтение книги и критику отдельных ее глав В. Н. Мещерякову, Д. С. Чернавскому и В. А. Голяченко. Эта книга не могла бы быть также написана без подробных и плодотворных обсуждений различных проблем морфогенеза с Ю. А. Лабасом, Б. Н. Белинцевым и другими коллегами, которым я также выражаю искреннюю признательность. Автор благодарен также всем сотрудникам кафедры эмбриологии МГУ за постоянный интерес к его работе и прекрасную творческую атмосферу.

Глава 1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ САМООРГАНИЗАЦИИ МОРФОГЕНЕЗА

В предисловии мы уже определили морфогенез как процесс возникновения новых форм и структур в ходе индивидуального развития организмов. Относящиеся к морфогенезу процессы (будем называть их для краткости морфопроцессами) столь многочисленны, что их исчерпывающий перечень превысил бы по своему объему полный курс эмбриологии. Поляризация еще незрелой яйцеклетки, перераспределение в ней цитоплазматических компонентов после оплодотворения, закономерно ориентированные деления дробления, движения клеточных масс в ходе гастрюляции и закладок различных органов, наконец, изменения пропорций тела организма уже в постэмбриональный период, в ходе его роста — все это морфопроцессы. Можно говорить и о морфопроцессах в пределах одной клетки, часто весьма сложных. Примеры: изменение формы и структуры рецепторных клеток, образование стрекательных аппаратов в особых клетках (книдобластах) кишечнополостных и многое другое.

Как установила современная биология, в основе названных морфопроцессов, как, впрочем, и вообще биологических функций, лежат явления, которые можно назвать «молекулярными морфогенезами»: распад и воссоздание, изменение конформации, а также взаимного расположения отдельных молекул и более или менее крупных молекулярных комплексов, состоящих из белков, гликопротеидов и липидов. Однако важно подчеркнуть, что между молекулярными морфогенезами и всеми другими перечисленными выше (назовем их макроморфогенезами) имеются количественные и качественные различия. Молекулярные морфогенезы непосредственно основаны на хорошо изученных силах межмолекулярных взаимодействий: ковалентных, ионных, гидрофобных и других. Изменения конформаций или взаимного расположения молекул и надмолекулярных комплексов могут быть рассчитаны при учете этих сил, хотя технически это весьма трудная задача.

Однако уже в одиночной клетке эукариот содержится по меньшей мере 10^6 — 10^7 молекул белка. Расчет их поведения на основе межмолекулярных сил становится практически невозможным. Более того, возникает вопрос: почему вообще такие огромные по сравнению с молекулярными масштабами структуры, и притом далекие от термодинамического равновесия, не находятся в состоянии беспорядочных флуктуаций, а совершают закономерные и к тому же спонтанные (не порождаемые непосредственно внешними силами) макроскопические морфогенетические движения?

Этот вопрос, который более кратко может быть выражен словами «как возможна самоорганизация в макроскопических телах», в своей наиболее общей форме выходит далеко за пределы биологии и решается на уровне математического рассмотрения динамических систем. Именно такое общее и поначалу никак не связанное с биологической спецификой рассмотрение принципов самоорганизации и будет основной задачей данной главы. Перед этим, однако, следует познакомиться с некоторыми элементарными понятиями топологии и теории симметрии, необходимыми для описания макроморфогенезов. В этой же главе будут изложены и чисто биологические подходы к морфогенезу, которые мы постараемся возможно теснее сблизить с математическими идеями и понятиями.

СИММЕТРИЯ И ТОПОЛОГИЯ МОРФОГЕНЕЗА

Изменения формы какого-либо объекта прежде всего (по определению) связаны с его геометрическими изменениями, т. е. с нарушениями геометрического подобия. Кроме того, они могут включать в себя так называемые топологические изменения (нарушения гомеоморфизма) и симметричные изменения (изменения порядка симметрии). Тогда как геометрические изменения происходят в морфогенезе более или менее плавно и непрерывно, топологические и симметричные изменения приурочены к немногим «рубежным» моментам развития. Уже это одно оправдывает интерес к ним. Их анализ окажется необходимым и для понимания как общих принципов, так и реального хода самоорганизации. Познакомимся поэтому вкратце с некоторыми элементарными понятиями теории симметрии [5] и топологии.

Симметричными в наиболее общем смысле называют такие пространственные преобразования (движения или деформации) данной фигуры, которые оставляют неизменными (инвариантными) некоторые ее свойства, например форму, структуру или же отдельные их элементы (скажем, сохраняют параллельность сторон или равенство углов, не сохраняя формы в целом). За исключением некоторых разделов гл. 5, в этой книге будут рассматриваться лишь те виды симметрии, которые сохраняют неизменными форму и/или структуру объекта как целого, причем под структурой будем понимать набор условно выделяемых нами качественных неоднородностей объекта. Симметрию, сохраняющую форму объекта, мы будем называть геометрической, а симметрию, сохраняющую его структуру, — цветной (цветами удобно обозначать разные качественные неоднородности).

Пространственные преобразования фигур, с помощью которых судят об их геометрической или цветной симметрии и которые называют преобразованиями симметрии, — суть повороты фигур вокруг некоторой оси, отражения одной их части на другую относительно определенной плоскости и переносы (сдвиги) фигур на определенное расстояние. Соответственно говорят о поворотной,



Рис. 1. Различные типы симметрии организмов:

A — медуза *Aurelia aurita* как пример поворотной симметрии 4-го порядка; *B* — ракообразное *Sacculina carcini* как пример симметрии 1-*m*; *B* — офиура *Ophiotrix capillaris* как пример симметрии 5-*m*; *Г* — почти идеальная трансляционная симметрия первичнотрахеального *Epiperipatus weldoni* (Фото *A—B—3* из [5], *Г* из [261])

отражательной (зеркальной) и трансляционной симметрии (симметрии переноса). Центральные понятия теории симметрии — группа симметрии и порядок группы симметрии. Порядком группы симметрии данного объекта называют число тех или иных преобразований симметрии, сохраняющих его форму или структуру неизменной. Если число таких преобразований бесконечно, понятие порядка заменяется понятием мощности симметрии.

Например, медуза *Aurelia* в оральной проекции (рис. 1, А) совмещается сама с собой при повороте на 90, 180, 270 и 360°. Число поворотов равно 4, и в соответствии с этим данная фигура обладает поворотной симметрией 4-го порядка. Отражательной или трансляционной симметрией эта фигура не обладает. Симметрия данной фигуры обозначается символом 4. Напротив, ракообразное *Sacculina carcini* (рис. 1, Б) лишено поворотной симметрии, но обладает симметрией отражения. Символ такой симметрии $1 \cdot m$ (единица означает, что существует лишь один поворот, на 360°, совмещающий тело само с собой, а m (от слова *mirror* — зеркало) — символ отражательной симметрии). У офиуры (рис. 1, В) поворотная симметрия 5-го порядка (что соответствует углам поворота, кратным 72°) совмещается с наличием вертикальной плоскости отражения. Такая симметрия выражается символом $5 \cdot m$.

Фигуры, лишенные плоскости отражения (поворотную симметрию они могут сохранять), называются энантиоморфными. Они могут существовать в двух копиях, условно называемых правой и левой и переходящих друг в друга путем отражения. Таковы спирально дробящиеся яйцеклетки моллюсков (рис. 2, A_1 , A_2). В данном примере каждая из копий сохраняет поворотную симметрию 2-го порядка относительно точки O (при повороте на 180° blastomer A совмещается с C , B — с D). Трансляционной симметрией обладают фигуры типа лент или бордюров, а из биологических объектов — всевозможные метамерные формы (рис. 1, Г). Трансляционную симметрию обозначают символом a , где a — расстояние, на которое надо поступательно передвинуть фигуру до ее совмещения с самой собой (a равно длине метамера). Трансляционная симметрия может совмещаться как с отражательной (метамерные *Bilateria*: кольчатые черви, членистоногие, позвоночные), так и с поворотной симметрией.

Тела, круглые хотя бы в некоторых сечениях (конус, цилиндр и тем более шар), обладают поворотной симметрией бесконечного порядка, так как они совмещаются сами с собой при повороте вокруг оси круглого сечения на какой угодно угол (следовательно, число таких углов бесконечно). Наиболее симметричная фигура — шар — обладает бесконечным числом таких сечений, и следовательно, бесконечным числом осей поворотной симметрии бесконечного порядка. Кроме того, шар обладает бесконечным числом плоскостей отражения. Симметрия шара обозначается символом $\infty/\infty \cdot m$, где наклонная черта выражает произвольность угла между осями симметрии.

Отметим интересную для морфогенеза возможность существования энантиоморфных «левых» и «правых» шаров. Энантиоморфизм возникает, если на поверхности шара имеются некоторые энантиоморфные материальные или динамические микроструктуры, например левые или правые спирали, вихри, а в организмах — реснички с определенным направлением биений (рис. 2, B_1 , B_2). Симметрия таких шаров записывается символом ∞/∞ (плоскость

отражения отсутствует). Предполагается, что такая же симметрия присуща поверхности спирально дробящихся яйцеклеток (см. гл. 4).

Понижение порядка симметрии или мощности группы симмет-

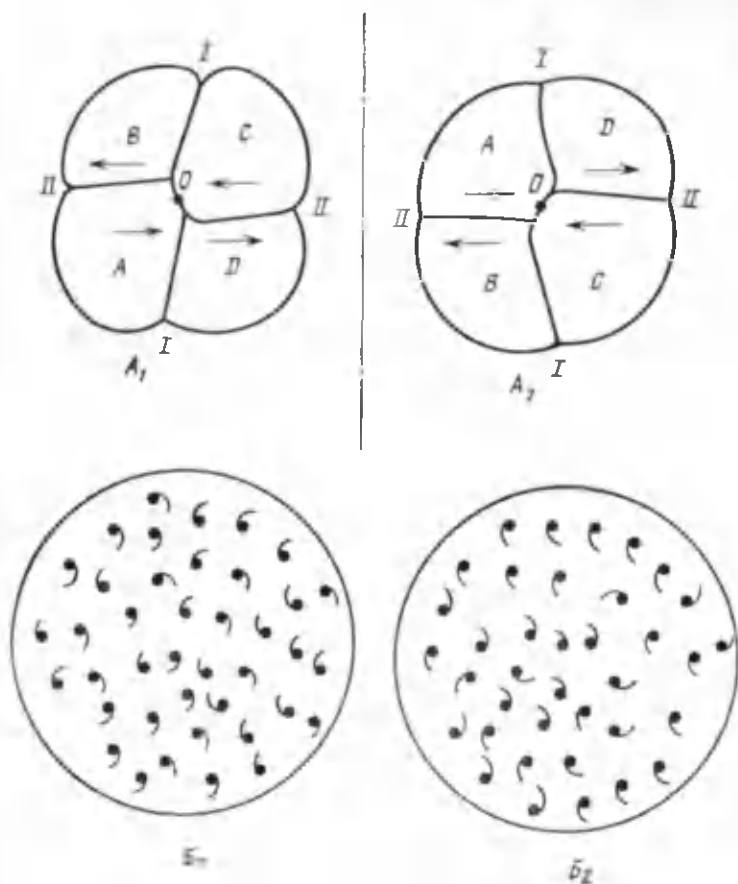


Рис. 2. Примеры энантиоморфных фигур:

A_1, A_2 — яйцеклетки правого (*Lymnaea stagnalis*) и левого (*Physa acuta*) вида брюхоногих моллюсков на стадии четырех бластомеров как пример энантиоморфных фигур симметрии 2-го порядка. Пунктир с точками — плоскость отражательной симметрии, переводящей A_1 в A_2 . I и II — номера борозд дробления. A, B, C — обозначения бластомеров, O — центр поворотной симметрии. Значения стрелок разъясняются в тексте (с. 126). B_1, B_2 — шары симметрии ∞/∞ , покрытые либо только «левыми», либо только «правыми» запятыми

ри называется диссимметризацией, повышение — симметризацией¹. Примером диссимметризации является такая деформация

¹ К сожалению, иногда в эмбриологической литературе термин «симметризация» используется в смысле, противоположном правильному: симметризацией яйцеклетки называют один из этапов ее диссимметризации, а именно: потерю поворотной симметрии вокруг полярной оси (см. гл. 4).

шара, при которой он последовательно становится эллипсоидом или цилиндром (тело, имеющее лишь две оси вращения: одну бесконечного порядка, совпадающую с осью цилиндра, и другую второго порядка, ей перпендикулярную, — группа симметрии $\infty \cdot 2 \cdot m$), конусом с круговым основанием (одна ось вращения бесконечного порядка — группа симметрии $\infty \cdot m$), конусом с эллиптическим основанием (группа симметрии $2 \cdot m$) и так далее, вплоть до аморфного тела симметрии 1. Напротив, вытачивая шар из бесформенного куска материала, мы осуществляем симметризацию.

Очень наглядны и полезны в применении к морфогенезу примеры цветной диссимметризации, при которых сама форма тела не меняется. Так, нанесение на поверхность шара одной цветной метки (появление новой неоднородности в одной точке) соответствует переходу от группы симметрии шара к группе симметрии конуса $\infty \cdot m$, нанесение второй цветной метки в общем случае лишает фигуру поворотной симметрии, но сохраняет плоскость отражения — симметрии группы $1 \cdot m$. Наконец, нанесение третьей метки в общем случае лишает фигуру плоскости отражения, низводя порядок симметрии до 1.

Перейдем к топологическим характеристикам. Гомеоморфными и преобразованиями называются взаимно однозначные отображения одной фигуры на другую, т. е. такие, при которых любая точка фигуры А находит отображение на фигуре В и обратно. Симметричные преобразования, а также, например, преобразования подобия (при которых изменяются размеры фигур, но сохраняется их геометрическое подобие) — это частные случаи гомеоморфных преобразований. В общем же смысле все замкнутые кривые гомеоморфны друг другу, но не гомеоморфны, например, дуге или восьмерке; все дуги в свою очередь гомеоморфны друг другу и прямым. При гомеоморфных преобразованиях сохраняются так называемые топологические свойства (сокращенно — топология) фигур, и прежде всего их связность. И обратно, любое нарушение связности нарушает гомеоморфизм. Нарушения гомеоморфизма (связности) можно называть топологическими трансформациями. Гомеоморфизм является частным случаем изоморфизма — взаимно однозначного соответствия между элементами двух систем, не обязательно локализованных в пространстве.

Рассмотрим симметричные и топологические изменения (несколько их схематизируя) на примере конкретного морфогенеза — развития зародыша морского ежа начиная со стадии бластулы (рис. 3). По симметричным критериям этот отрезок развития можно разделить на следующие периоды:

1) период с симметрией $\infty \cdot m$ — бластула (рис. 3, А, Б), ранняя гастрюла;

2) период с симметрией $1 \cdot m$ — гастрюла с изогнутым кишечником, закладка целомических карманов, прорыв ротового отверстия (рис. 3, В, Г);

3) период с симметрией 1 — появление лево-правых неравно-

мерностей целомических мешков, их отшнуровка (рис. 3, Д) и последующее развитие вплоть до метаморфоза.

Что касается нарушений гомеоморфизма, то такие двойные нарушения типа «склейка—разрыв» происходят в момент прорыва

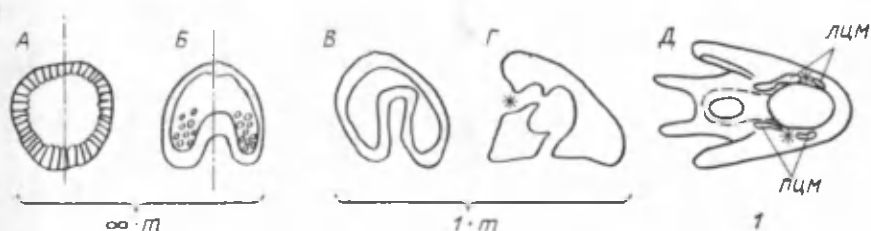


Рис. 3. Симметричные и топологические перестройки в ходе развития зародыша морского ежа:

А — стадия бластулы; Б — стадия ранней гастролы; В — поздняя гастрולה; Г — прорыв ротового отверстия; Д — личинка с левыми и правыми целомами (лцм, пцм). Внизу указаны группы симметрии. Звездочки указывают места, где был нарушен гомеоморфизм

ротового отверстия и отшнуровки целомических мешков. Мы видим, что симметричные и топологические изменения приурочены к немногим моментам развития, к которым, однако, подводит весь предыдущий, более плавный ход морфогенеза.

Как можно было убедиться из данного примера, при оценке симметричных или топологических свойств объекта его форму и структуру неизбежно приходится упрощать и схематизировать, выбрасывая подробности, которые в другом аспекте могут иметь первостепенную важность. В частности, мы только что полностью игнорировали клеточное строение зародыша морского ежа: если бы мы учитывали, например, расположение его клеточных стенок, то порядок симметрии никогда не был бы выше 1. Такое абстрагирование совершенно необходимо, так как иначе целостные характеристики объекта никогда нельзя было бы выявить — они тонули бы в деталях. Однако при использовании симметричных и топологических критериев, как и в других аналогичных случаях, надо всегда отдавать себе отчет в масштабах схематизации и соразмерять эти масштабы с задачами исследования.

Этот очерк симметричных и топологических характеристик морфогенеза далеко не исчерпывает важной и, по сути дела, нерешенной проблемы его адекватного математического описания. Высказывались, например, обоснованные мнения, что эвклидова геометрия слишком «жестка» для описания морфо процессов и записанные в ней координаты не имеют биологического смысла: в частности, они могут быть различными для биологически гомологичных структур близких видов или даже одного и того же вида при разных абсолютных размерах его представителей (это связано с важной морфогенетической проблемой так называемого скейлинга, см. с. 43 и гл. 3). С другой стороны, симметричные и топо-

логические характеристики слишком мягки и не отражают многих важных морфопроцессов (например, гастрюляции, рис. 2, Б). Поэтому предлагались различные варианты специально «биологической» геометрии [6]. Некоторые относящиеся к этой теме вопросы обсуждаются в гл. 3 и 5.

ТИПЫ ОБЪЯСНЕНИЙ МОРФОГЕНЕЗА. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Мыслителей и экспериментаторов, изучавших проблемы развития, всегда волновали те же вопросы, что встают сегодня: как в отсутствие видимого внешнего управления возможен столь сложный и закономерный процесс как морфогенез? То ощущение глубочайшей загадки природы, которое биологический морфогенез оставлял у всех над ним размышлявших, выражено в знаменитых словах И. Канта: «Поэтому пусть не покажется странным, если я позволю себе сказать, что легче понять образование всех небесных тел и причину их движений, короче говоря, происхождение всего современного устройства мироздания, чем точно выяснить на основании механики возникновение одной только былинки или гусеницы» [7].

Конечно, философы и биологи различных эпох не только ставили вопросы, но и стремились ответить на них. Варианты ответов на вопрос о природе морфогенеза, попытки его объяснить поражают сегодня своей пестротой и кажущейся противоречивостью. Способы объяснений, казавшиеся в определенную эпоху единственно возможными или плодотворными, для исследователей другой эпохи или мировоззрения становились совершенно неприемлемыми. Тем не менее можно выделить несколько основных типов объяснений, которые хотя и казались современникам непримиримыми и взаимоисключающими, не только сохранили интерес и актуальность, но и могут считаться отдельными слагаемыми современного синтетического учения о самоорганизации. Рассмотрим их последовательно.

1. Еще Аристотелем был выдвинут «целевой» (финалистический) тип объяснения, согласно которому главное, чем определяется некоторый процесс, — это его цель, «для чего» он происходит, к чему направлен. Дальнейшая судьба этого объяснительного принципа была сложной и противоречивой: будучи изгнанным Ф. Бэконом в начале Нового времени из небиологического естествознания, в биологии он никогда полностью не утрачивал своих позиций и зачастую использовался одновременно противоборствующими между собой школами: и телеологически настроенными естествоиспытателями доэволюционной эпохи, и биологами функционального направления от Ж. Кювье до ученых наших дней, и эволюционистами с характерной для них тенденцией объяснять каждый морфопроцесс его приспособительным характером). Заметим, что еще К. А. Тимирязев, которого трудно было обвинить в телеологии, считал вопрос «для чего» единственно осмысленным применительно к биологическому морфогенезу.

2. Другой способ объяснения можно назвать типологическим. В эмбриологию он был введен К. Э. Бэр. Согласно этому принципу ход развития некоторого вида следует объяснять особенностями структуры того типа, к которому он принадлежит. Например, согласно этой точке зрения в развитии морской звезды происходит замена отражательной симметрии зародыша на поворотную 5-го порядка симметрию взрослой формы, «потому что» морская звезда развивается по типу иглокожих, которым это свойственно; у зародыша курицы имеются жаберные щели, а нервная система закладывается в виде трубки на спинной стороне, «потому что» такова фундаментальная черта развития всех позвоночных, к которым принадлежит и курица. Такой тип объяснения далеко не так тавтологичен и бесплоден, как это может показаться с первого взгляда. Напротив, его предсказующая мощь и практическая ценность едва ли не больше, чем у какого-либо другого эмбриологического обобщения. Например, исходя из него мы, зная развитие лишь одного представителя какого-либо типа, можем, не производя дополнительных исследований, очень многое сказать о развитии любого другого его представителя. И, с другой стороны, ни одна экспериментально установленная эмбриологическая закономерность не может быть экстраполирована ни на один другой вид без знания того, к какому типу этот вид принадлежит.

3. Благодаря работам Ч. Дарвина и особенно Э. Геккеля возник исторический способ объяснения, согласно которому ход онтогенеза некоторого вида следует объяснять, исходя из его эволюции. Несмотря на трудно устранимые недостатки (ложные круги во многих исторических объяснениях из-за того, что эволюция большинства видов, как правило, не может быть достоверно расшифрована), этот тип объяснения также правомочен. Нельзя лишь согласиться с крайней точкой зрения Геккеля и его ближайших приверженцев, что этот способ объяснения должен вытеснить все остальные, и в первую очередь типологический.

4. В конце прошлого века Вильгельм Ру положил начало еще одному подходу к объяснению явлений развития, который в значительной мере оттеснил на задний план предыдущие. Этот подход был назван В. Ру каузально-аналитическим, а использующая его отрасль эмбриологии — механикой развития. Задача этого подхода — экспериментальное выявление непосредственных причин каждого онтогенетического процесса; эти причины могут быть связаны как с одним из предшествующих процессов развития (и соответственно с той частью зародыша, где он был локализован), так и с внешней средой. Данный отрезок развития считается, согласно этому подходу, объясненным, если его удалось представить в виде однозначной последовательности причин и следствий.

Такой подход действительно привел к большому и быстрому прогрессу в наших знаниях об онтогенезе. Но, с другой стороны, уже с самых первых шагов он породил глубокие противоречия, которые, при их последовательном раздумывании, свидетельство-

вали о невозможности сколько-нибудь полного сведения онтогенеза к цепи однозначных причинно-следственных зависимостей. Чтобы лучше понять эту ситуацию, необходимо обсудить научно-философские основы исследовательской программы механики развития.

Механика развития базировалась на общепринятой вплоть до начала нашего века естественно-научной идеологии, получившей название однозначного или механистического детерминизма. Согласно этой идеологии в природе господствуют и должны быть выявлены в научном исследовании однозначные причинно-следственные связи между дискретными, четко очерченными и соизмеримыми между собой событиями. Утверждалось, что не может быть следствия без определенной, соразмерной ему причины; что одной причине должно соответствовать не более чем одно следствие (обратное допускалось); что очень малые причины не должны порождать очень больших следствий и, наоборот, «сильные» причины не должны оставаться без столь же значительных последствий.

Если последовательно продумать такую систему понятий и распространить ее на весь мир, то окажется, что в таком мире не может произойти ничего поистине нового, чего нельзя было бы вывести из сколь угодно далекого от нас предыдущего состояния мира. Именно таких воззрений придерживались создатели и наиболее яркие приверженцы идеологии однозначного детерминизма — Г. Лейбниц и П. Лаплас. Для них однозначный детерминизм необходимо вытекал из фундаментальных законов сохранения вещества и энергии и был опорой веры в неограниченную предсказующую силу науки. Ближе к нашему времени, в самом конце XIX в., известный французский физик Пьер Кюри сформулировал принцип, который также вписывается в систему однозначного детерминизма. Принцип П. Кюри гласит: «Когда определенные причины вызывают определенные следствия, то элементы симметрии причин должны проявиться в вызванных ими следствиях. Когда в каких-либо явлениях обнаруживается определенная диссимметрия, то эта же диссимметрия должна проявиться и в причинах их породивших» [8]. Иными словами, этот принцип запрещает спонтанное (беспричинное) понижение симметрии. Точно так же в мире, организованном по законам однозначного детерминизма, невозможно истинное усложнение топологии. Все наблюдаемые нами в каких-либо телах процессы понижения симметрии или усложнения топологии согласно этой точке зрения могут быть лишь результатами «спечатывания» симметричных или топологических особенностей с других, быть может пока что невыявленных тел.

Принципы однозначного детерминизма сыграли важнейшую организующую и дисциплинирующую роль в развитии естествознания нового времени и в некоторых его областях сохраняют свою применимость до сегодняшнего дня. Ярким примером однозначно детерминированных отношений является, например, уста-

новленное молекулярной биологией соответствие между триплетами нуклеотидов и аминокислотами. С другой стороны, как мы вскоре увидим, если перейти от формальных статических отношений к динамике молекулярно-биологических процессов, сразу же выявятся признаки так называемых нелинейных отношений, ведущих, рано или поздно, к прямым нарушениям однозначного детерминизма. Тем более это относится к онтогенезу: приложение к нему принципов однозначного детерминизма уже давно начало сталкиваться с трудностями. Самая известная из них — парадокс вложения.

Рассмотрим некоторую стадию развития, на которой мы можем выделить N достаточно отчетливых пространственных структур. Согласно принципам однозначного детерминизма каждая из них обязана своим существованием какой-либо конкретной и отдельной причине, возникшей на предыдущей стадии развития или локализованной во внешней среде. Число причин, таким образом, также должно быть не менее N . Но и каждая из них должна быть порождена определенной причиной. Мы приходим к выводу, что на начальной стадии развития зародыша в нем и/или в окружающей его среде должно быть не меньше отдельных дискретных «причин», чем отдельных различимых структур — на сколь угодно поздней стадии. Однако нетрудно показать (это и было многократно сделано), что внешняя среда на много порядков пространственно однороднее как зародыша, так тем более и взрослого организма. Тогда, следуя нашей линии рассуждений, остается признать, что с «самого начала» развития в зародыш был вложен полный образ взрослого организма. В терминах топологии это утверждение означает, что начальная стадия развития должна быть гомеоморфна конечной, а в терминах теории симметрии — что порядок (или мощность порядка) симметрии не может по ходу развития понижаться.

Такая точка зрения действительно существовала в эмбриологии: она получила название преформизма. Характерно, что приверженцем преформизма, причем в его крайней форме (так называемая гипотеза вложения), был Г. Лейбниц. И хотя сегодня никто, конечно, не придерживается представлений его времени о гомункулусах, «вложенных» в яйцеклетку или в сперматозоид, проследивание последующей дискуссии, связанной с преодолением преформистских взглядов, чрезвычайно полезно, так как только она может прояснить те своеобразные причинные отношения, которые в действительности господствуют в морфогенезе.

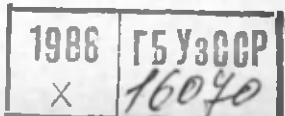
Первыми серьезными доводами против преформизма были открытые К. Ф. Вольфом еще в середине XVIII в. простейшие формообразовательные процессы у куриных зародышей, идущие с нарушением гомеоморфизма: скручивание в трубки первоначально плоских зачатков кишечника и центральной нервной системы. Позже было открыто множество других нарушений гомеоморфизма, а также процессов понижения порядка симметрии (диссимметризации) в ходе морфогенеза, причем далеко не всегда

удавалось найти во внешней среде факторы, которые могли бы претендовать на роль диссимметризаторов. Подобные данные породили первые сомнения в наличии изначально вложенного в зародыш образа, гомеоморфного его конечной стадии, или же в спечатаивании такого образа из внешней среды. Чтобы спасти преформизм, приходилось вводить громоздкие допущения вроде «невидимых» планов строения. Однако решающим аргументом против преформизма явилось открытие и глубокий анализ эмбриональных регуляций Г. Дришем в конце прошлого века [9].

Как известно, эмбриональными регуляциями принято называть воссоздание нормальной структуры организма после экспериментального нарушения структуры зародыша в результате изъятия, добавления или перемещений частей его материала (под влиянием микрохирургических воздействий, непосредственно не влияющих на внутренние свойства клеток) [10]. В преобладающем большинстве регуляций, которые мы будем называть дришевскими, судьба (будущий путь развития) всех или почти всех материальных элементов зародыша изменяется по сравнению с судьбой тех же элементов в нормальном развитии; этим и обеспечивается сама регуляция. Например, при регуляции развития зародыша морского ежа из разрезанной по меридиану бластулы изменяется судьба всех клеток, кроме (может быть) локализованных на вегетативном полюсе [11, с. 48]. Кроме дришевских имеются регуляции с иными, противоположными свойствами, основанные на стойком сохранении исходной судьбы клеток. Этот более узкий класс регуляции осуществляется только после перемешивания неоднородного эмбрионального материала. Такие регуляции были открыты И. Гольфретером [12] и заслуживают быть названными его именем. К анализу гольфретеровских регуляций мы обратимся позже, а сейчас продолжим обсуждение следствий, вытекающих из факта дришевских регуляций.

Очевидно, что изменение судьбы большинства или всех элементов зародыша непосредственно указывает на отсутствие жестких судьбоопределяющих причинно-следственных цепей, идущих из прошлого к каждому из этих элементов. Если, например, элемент 1 должен был в норме развиваться в структуру А, элемент 2 — в структуру В, а в ходе регуляций каждый из элементов дал нечто иное, значит ни один из них в отдельности не имел однозначно детерминированной судьбы. Тем более это следует из регуляций после удаления части материала зародыша: в подобных случаях элемент, в норме дающий только структуру А, может в ходе регуляции давать и А, и В. Если мы допустили, что его развитие уже было детерминировано некоторой причиной, то теперь эта причина дала два следствия, что запрещается принципами однозначного детерминизма.

Но, с другой стороны, если регуляция произошла, то структура развившегося целого организма оказывается тождественной нормальной. Иными словами, судьба целого в противоположность судьбе частей определена однозначно. Мы приходим к выводу,



что дришевские регуляции свидетельствуют о наличии в развивающихся организмах однозначной целостной причинности, неразложимой на более дробные однозначно детерминированные звенья, причем именно отсутствие однозначной детерминации судьбы отдельных элементов и делает возможным однозначную детерминацию целого.

Как мы увидим в дальнейшем (гл. 4), дришевские регуляции в той или иной форме присутствуют на самых разных стадиях развития у подавляющего большинства организмов. Поэтому сделанный вывод является для морфогенеза универсальным. Из него сразу же вытекает, что методология однозначного детерминизма и связанное с ней стремление к максимальному аналитическому расчленению объекта на причинно-следственные звенья не есть путь к познанию закономерностей развития, и в частности морфогенеза: прогрессирующее расчленение будет лишь понижать однозначность. Необходима, напротив, разработка представлений о целостных формах причинности.

В связи со сказанным интересно обсудить отношение генетики к проблемам развития. С одной стороны, трудно найти другую отрасль биологии, где были бы так сильны позиции однозначного детерминизма, нашедшие, казалось бы, дополнительную поддержку в учении о генетическом коде. Можно ли, однако (что неоднократно делалось), распространять этот тип детерминизма на отношения между генами и процессами развития, т. е. рассматривать геном как набор независимых программ, однозначно определяющих судьбу каждой структуры организма или каждого шага онтогенеза в отдельности? Прежде всего уже в рамках самой генетики была выявлена несостоятельность высказанной ранее гипотезы об однозначной детерминации отдельных морфологических признаков отдельными генами; напротив, «каждый признак организма подвержен влиянию всех генов, и каждый ген влияет на все признаки» [13]. Однако достаточным и решающим аргументом является обращение все к тем же дришевским регуляциям. Если судьба каждой в отдельности клетки зародыша может быть изменена микрохирургическим воздействием, явно не модифицирующим ее геном, но целый зародыш сохраняет при этом свою структуру, включая и генетические признаки, то отсюда следует, что и геном по отношению к развитию выступает как целостный фактор, а не как набор независимых и жестких программ поведения отдельных клеток.

Таким образом, неприложимость однозначного детерминизма к процессам развития и, в частности, морфогенеза очевидна, так же как и преобладание в них весьма своеобразных целостных типов причинности. Исторически это имело такие последствия. Сам Г. Дриш, видя несопоставимость открытой им целостной причинности с механически ориентированным естествознанием своего времени, провозгласил полную автономность биологии и неразрешимость наиболее глубоких ее проблем методами и подходами остального, «неорганического» естествознания. Какие-либо конст-

руктивные пути решения выявленных им проблем Дриш не указал. Подавляющее большинство исследователей в своей повседневной работе фактически игнорировали его выводы и продолжали вести исследования так, как будто позиции однозначного детерминизма оставались незыблемыми. Лишь немногие (А. Г. Гурвич, П. Вейсс, И. И. Шмальгаузен, К. Уоддингтон) искали конструктивные решения проблем морфогенеза, не укладываясь в русло однозначного детерминизма. Ряд высказанных ими идей предвосхитил те более широкие современные подходы к морфогенезу, к обсуждению которых мы сейчас переходим и которые связаны с возникновением нового синтетического научного направления — синергетики.

Синергетика рассматривает наиболее общие закономерности поведения систем, далеких от состояния термодинамического равновесия. В противоположность системам, термодинамически равновесным или близким к равновесию, поведение подобных систем уже не может быть описано так называемой линейной термодинамикой, исходящей из постулата, что потоки (вещества или энергии) являются линейной функцией вызывающих их сил (соотношение Онзагера). Тогда как системы, удовлетворяющие соотношению Онзагера, стремятся к единственному равновесному состоянию, в более далекой от равновесия нелинейной области, как оказалось, возможны совершенно различные режимы функционирования, сохраняющие свою устойчивость, пока поддерживается неравновесное состояние. Иными словами, в сильно неравновесных условиях, т. е. при достаточно сильных потоках вещества и энергии системы могут самопроизвольно и устойчиво дифференцироваться. Как было показано теоретически и обнаружено в эксперименте на модельных химических системах, в таких условиях не только возможны, но даже и обязательны те нарушения однозначного детерминизма, которые, как уже отмечалось, характерны для морфогенеза: спонтанные изменения топологии, понижение порядка симметрии, сильные реакции на исчезающе слабые воздействия, эффекты типа эмбриональных регуляций. При этом возникают вполне определенные структуры, развернутые как во времени, так и в пространстве и обладающие свойствами целостности. Системы с таким поведением называют самоорганизующимися.

Осознание того факта, что самоорганизация возможна не только в биологических, но и в небιологических (астрофизических, метеорологических, химических и др.) системах, — одно из крупнейших достижений современного естествознания. Стало возможным говорить о «небиологических морфогенезах», таких, как образование галактик, динамика атмосферных вихрей или известная химическая реакция Б. П. Белоусова — А. М. Жаботинского, в ходе которой образуются и эволюционируют упорядоченные пространственно-временные концентрационные структуры. Никто не станет, конечно, утверждать, что между этими «морфогенезами» и развитием живых организмов нет принципиальных разли-

чий; специфика и внутреннее родство всего живого не вызывают сомнений. Однако несомненно, что принципы и понятия, связанные с синергетикой, могут дать очень много для понимания фундаментальных характеристик биологического морфогенеза.

Исходные для синергетики (теории самоорганизации) математические понятия возникли в рамках качественного анализа дифференциальных уравнений. При таком анализе дифференциальные уравнения не решаются (не интегрируются), а исследуется качественная структура соответствующих им векторных полей. Рассмотрим на примерах возрастающей сложности, как проводится качественный анализ и как с его помощью моделируются элементарные слагаемые самоорганизации.

ЭЛЕМЕНТЫ САМООРГАНИЗАЦИИ: НЕЛИНЕЙНОСТЬ, УСТОЙЧИВОСТЬ, НЕУСТОЙЧИВОСТЬ, ПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Исследование уравнений с одной переменной

Чем характеризуется появление самоорганизации? Как отличить системы, обладающие хотя бы зачатками самоорганизации, от систем, полностью их лишенных? Мы не беремся вводить сколько-нибудь строгий критерий самоорганизации, но интуитивно ясно следующее: самоорганизация появляется тогда, когда система перестает быть простой игрушкой в руках внешних сил, когда в ней появляется автономная внутренняя динамика, так или иначе нарушающая ее чисто пассивное и пропорциональное реагирование на внешние воздействия. Покажем путем качественного анализа дифференциальных уравнений вида $\dot{x}_t = f(X^n) + C$, что именно эти признаки самоорганизации все яснее проявляются при росте нелинейности этих уравнений, т. е. при возрастании показателя степени n при переменной x .

Начнем с простейшего примера: $n=0$. Тогда $\dot{x}_t = 1 + C$, т. е. скорость данного процесса постоянна и не зависит от x . Такое уравнение может описывать равномерное накопление или расходование вещества x или же равномерное движение частицы или потока частиц вдоль оси x . Если искусственно, путем внешнего воздействия, изменить начальные условия, т. е. концентрацию вещества x или начальное положение частицы, то эти изменения будут восприняты системой без всякого противодействия или содействия. Какой-либо внутренней динамикой, а следовательно, и зачатками самоорганизации такая система не обладает.

Пусть теперь $n=1$. Рассмотрим, например, уравнение $\dot{x} = kx - C$, которое проанализируем отдельно для случая $k > 0$, $C > 0$ и $k < 0$, $C < 0$. Заметим, что переменная x , за динамикой которой мы в данном случае следим, называется динамической переменной, а величина k , являющаяся постоянной или во всяком случае изменяющаяся на порядок медленнее x , — параметром. Хотя мы еще остаемся в линейной области ($n=1$), данное уравнение описывает уже принципиально новые эффекты. Мы видим, что при $k > 0$, если $x < C/k$, то $\dot{x}_t < 0$, а если $x > C/k$, то $\dot{x}_t > 0$ (рис. 4, А).

Иными словами, векторы, выражающие \dot{x}_t , по обе стороны от точки $x=C/k$ расходятся в бесконечность. Если же $k<0$, то эти векторы в данной точке, напротив, сходятся (рис. 4, Б). В первом случае точка с координатой $x=C/k$ называется неустойчивым узлом, во втором случае — устойчивым узлом.

Наличие устойчивых и неустойчивых узлов в некоторой динамической системе можно рассматривать как зачатки ее самоорга-

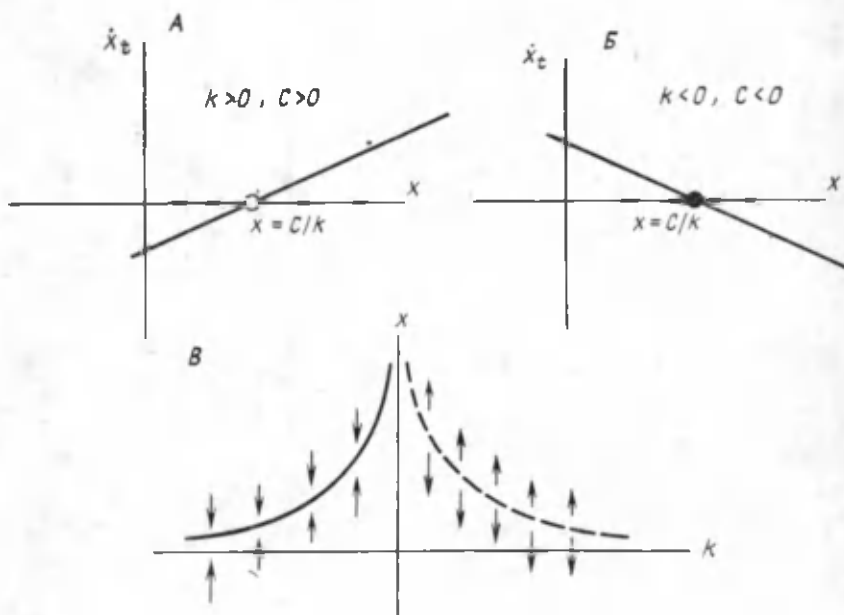


Рис. 4. Исследование уравнения $\dot{x} = kx - C$. Показаны векторы изменения динамической переменной x . На рис. 4, В пунктиры обозначают неустойчивые состояния. На этом и последующих рисунках согласно принятым обозначениям черные кружки обозначают устойчивые точки (узлы), а светлые — неустойчивые (стоки)

низации. Действительно, в отличие от предыдущей данная система уже не откликается на внешние воздействия (начальные условия) пропорционально и адекватно. При $k > 0$ она резко усиливает любые заданные извне сдвиги x от единственного неустойчивого равновесного значения, а при $k < 0$ она, напротив, «сгоняет» все значения в равновесную точку. Такая система уже обладает определенной внутренней динамикой (обратными связями) и соответствует либо химической реакции с автокатализом ($k > 0$) или автоингибированием ($k < 0$), либо образованию разрежения ($k > 0$) или сгущения ($k < 0$) в потоке частиц. Если построить диаграмму устойчивого и неустойчивого состояний в координатах k, x (рис. 4, В), то становится наглядной характерная для самоорганизующихся систем зависимость поведения (в данном случае —

наличия и значения устойчивого и неустойчивого состояний) от значения параметра k — так называемая параметрическая регуляция. Позже мы познакомимся со значительно более развитыми ее примерами. В то же время легко видеть, что от динамической переменной x наличие и значение устойчивого или неустойчивого состояний никак не зависит.

Способности данной системы к самоорганизации еще весьма рудиментарны: она либо находится в одном—единственном устойчивом состоянии, либо динамическая переменная уходит в беско-

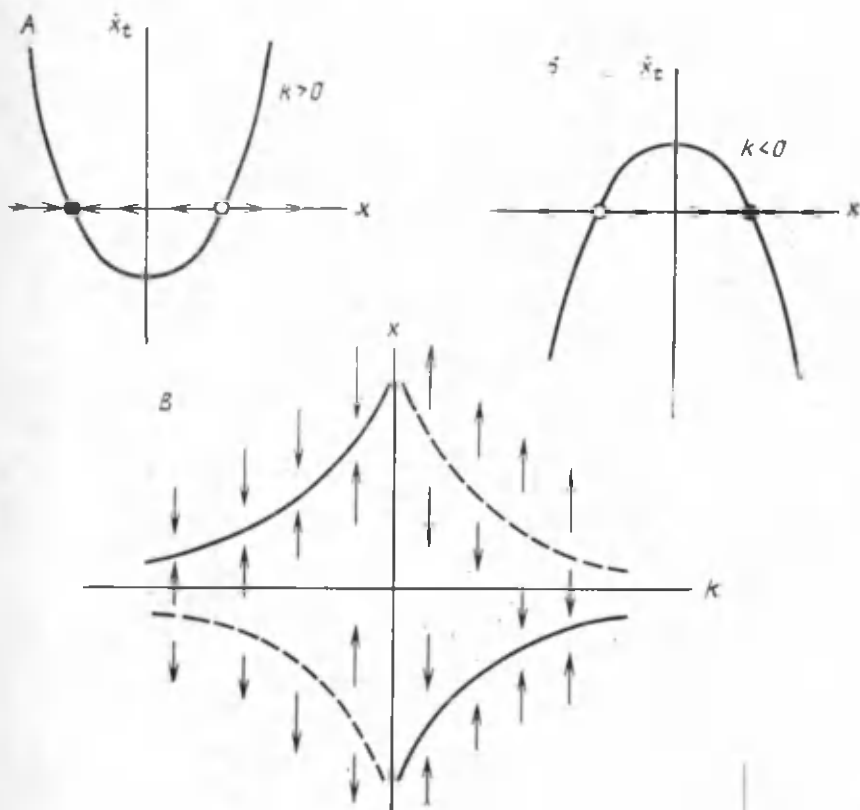


Рис. 5. Исследование уравнения $\dot{x} = kx^2 + C$. Объяснения в тексте

нечность. Такая система недостаточна для моделирования даже простейших природных явлений самоорганизации.

Перейдем поэтому в область нелинейности и рассмотрим квадратичное дифференциальное уравнение $\dot{x}_t = kx^2 + C$. Как видно из рис. 5, А, Б, при любом $k \neq 0$ один из двух корней этого уравнения соответствует устойчивому, а другой — неустойчивому узлу, причем при $k > 0$ устойчивый узел расположен в области $x < 0$, неус-

тойчивый — в области $x > 0$, а при $k < 0$ — наоборот. Следовательно, при переходе значений параметра k через нуль устойчивый и неустойчивый узлы меняются местами. Диаграмма такой системы в координатах k, x (рис. 5, B) показывает, что ее способности к самоорганизации несколько богаче, чем в предыдущем примере. Действительно, теперь при переходе параметра k через 0 в системе возникает новое, ранее отсутствовавшее устойчивое состояние, а прежнее становится неустойчивым (происходит, как говорят, обмен устойчивого и неустойчивого состояний). Тем не менее и эта система еще недостаточно хорошо отображает реальные процессы самоусложнения; при любом одном значении параметров в ней имеется лишь одно устойчивое состояние, а переход от одного устойчивого состояния к другому при изменении параметров в окрестностях $k=0$ совершается через бесконечность. В бесконечность уводят и сдвиги динамических переменных вправо от неустойчивого узла для $k > 0$ или влево — для $k < 0$.

Значительно адекватнее морфогенез и вообще процессы самоусложнения отражаются математическими системами, включающими нелинейность следующего, кубического порядка; их можно рассматривать как системы с весьма сильным автокатализом и/или автоингибцией. Рассмотрим систему вида

$$\dot{x} = -kx - k_1 x^3 \quad (k_1 > 0). \quad (1)$$

Легко убедиться, что при $k > 0$ такая система имеет единственный действительный корень $x=0$, соответствующий устойчивому состоянию (рис. 6, A), а при $k < 0$ — три действительных корня, из которых $x=0$ становится неустойчивым, а устойчивыми оказываются два крайних корня $x_{2,3} = \pm \sqrt{-k/k_1}$ (рис. 6, B). Таким образом, при переходе значения параметра k через 0 в отрицательную сторону теряется устойчивость исходного состояния, но взамен сразу же возникают два новых устойчивых состояния: происходит усложнение (дифференцировка) системы путем бифуркации (расщепления на два) исходного устойчивого состояния. Особенно наглядно это видно на диаграмме потенциального рельефа (рис. 6, B). В наличии бифуркационного усложнения структуры, а также в том, что поведение системы определено при всех значениях k (нигде не наблюдается ухода в бесконечность), и состоит принципиальное отличие кубической нелинейности от рассмотренных ранее низших ее видов. Мы видим, что только при наличии достаточно сильной нелинейности судьба системы, прошедшей через неустойчивость, остается определенной.

Исследуем еще раз на данном примере, что в поведении системы зависит от значений параметров и что — от динамических переменных. Легко видеть, что именно значения параметра k решают, обязаны ли динамические переменные стремиться лишь к одному устойчивому состоянию (при $k > 0$) или же перед ними возникает возможность выбора одного из двух таких состояний (при $k < 0$). Если такая возможность возникла, то сам результат выбора будет зависеть, хотя и весьма вырожденно, от значений

динамических переменных: при любых $x > 0$ система придет к верхнему, а при любых $x < 0$ — к нижнему из устойчивых состояний. Можно сказать, таким образом, что параметры определяют потенциальные возможности (потенции) системы, а динамические переменные — выбор между ними. Раздельное рассмот-

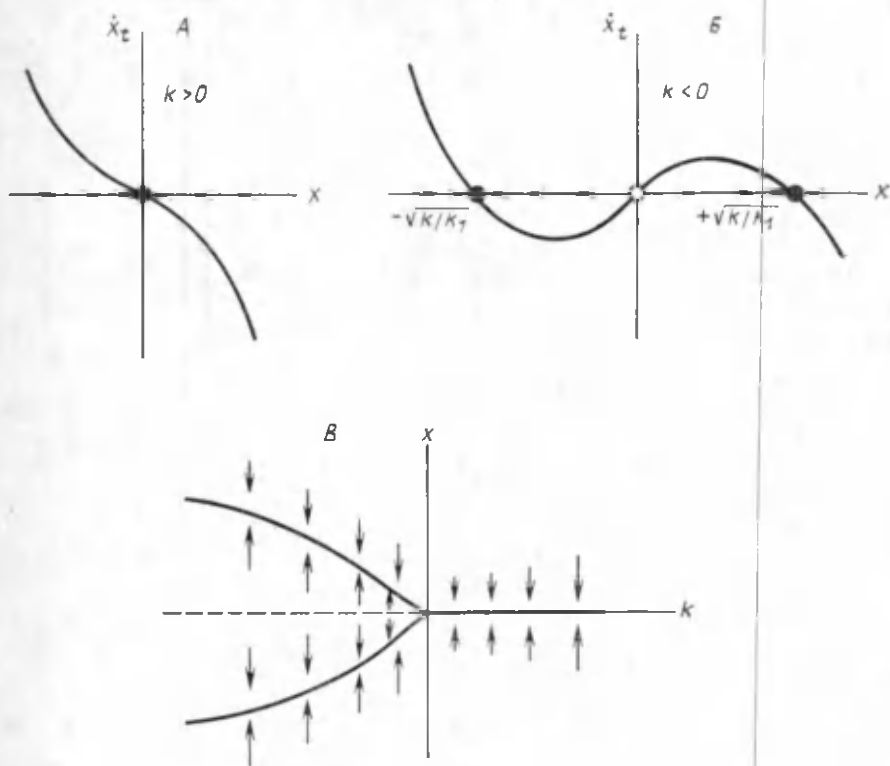


Рис. 6. Исследование уравнения $\dot{x} = -kx - \kappa_1 x^3$ ($\kappa_1 > 0$). Объяснения в тексте

рение потенциалов и фактора выбора между ними, а также привязывание первых к более медленным переменным (параметрам) полностью соответствует данным и представлениям биологии развития.

Нетрудно видеть, что бифуркацию исходного устойчивого состояния можно трактовать как понижение порядка симметрии системы: для этого достаточно лишь принять ось x на рис. 6, B за пространственную координату. Обратим внимание, что такое понижение порядка симметрии осуществляется без всякого локального внешнего воздействия на систему, путем одного лишь сдвига значения параметра k , одинакового для всех точек системы. Мы еще раз убеждаемся, что только параметрическая регуляция может привести к перестройке качественной структуры системы.

Заметим в связи с этим, что во многих достаточно простых системах с автокаталитической динамикой одно лишь плавное изменение (рост) параметра будет приводить к последовательным бифуркациям устойчивых решений и тем самым — к неограниченному усложнению (диссимметризации) системы. На рис. 7 такая серия последовательных бифуркаций при возрастании

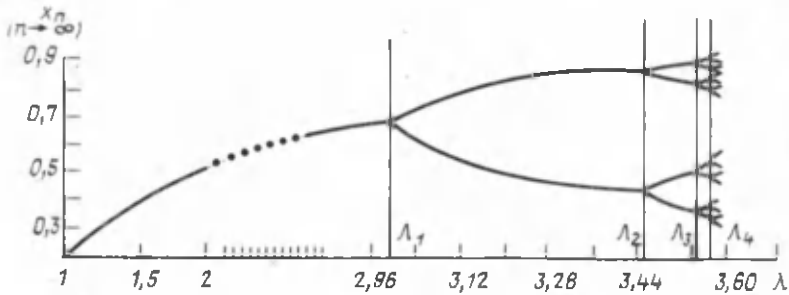


Рис. 7. Последовательные бифуркации при возрастании параметра отображения $x_{n+1} = \lambda x_n (x_n + 1)$. Объяснения в тексте

нии параметра λ построена для отображения $x_{n+1} = \lambda x_n (1 - x_n)$, которое можно рассматривать как дискретный аналог широко распространенного в биологии логистического уравнения (рост массы или концентрации вещества при малых исходных значениях и падение — при больших). Поскольку данное отображение связано с исследованием периодических процессов (автоколебаний), мы к нему еще обратимся позже. Сейчас же рассмотрим еще один интересный для морфогенеза и более общий нежели (1) вид кубического уравнения с квадратичным членом:

$$\dot{x} = -\alpha x - \gamma x^2 - \beta x^3. \quad (2)$$

Поскольку в уравнении (2) нет свободного члена, оно всегда имеет корень при $x=0$. Нетрудно показать, что при $\alpha > \gamma^2/4\beta$ это единственный действительный корень. При $\alpha < \gamma^2/4\beta$ появляются два других действительных корня:

$$X_{2,3} = -\frac{\gamma}{2\beta} \pm \sqrt{\frac{\gamma^2}{4\beta^2} - \frac{\alpha}{\beta}}.$$

Опуская промежуточные результаты, построим сразу диаграмму потенциального рельефа системы в координатах α, x (рис. 8). Нетрудно убедиться, что при любых значениях α промежуточный корень соответствует неустойчивому решению (в его окрестности векторы \dot{x} дивергируют), а крайние — устойчивым решениям (векторы \dot{x} конвергируют). При переходе α в область отрицательных значений корень $X_1=0$ теряет устойчивость.

Этот пример богаче предыдущего в следующих отношениях. Во-первых, он показывает, что новое устойчивое состояние может

возникнуть при определенном значении параметров не путем «расщепления» старого, как в предыдущем примере, а совершенно заново в точке пространства (A на рис. 8), координаты которой однозначно определены значениями параметров, но локально не испытывающей никакого воздействия. Уже это имеет отношение к одному из фундаментальных положений эмбриологии (так называемому закону Дриша) о дифференцировке части зародыша

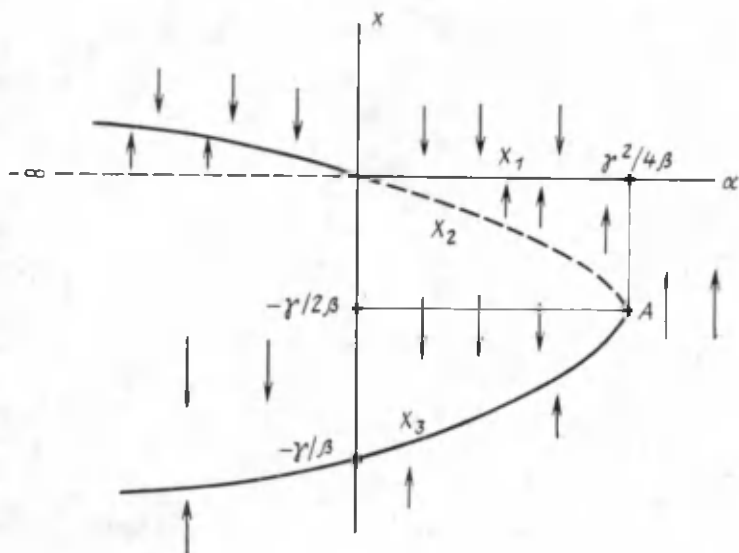


Рис. 8. Потенциальный рельеф уравнения $\dot{x} = -\alpha - \gamma x^2 - \beta x^3$. X_1 , X_2 , X_3 — корни уравнения. Объяснения в тексте

согласно ее положению в целой системе. (Закон Дриша будет подробно обсуждаться в гл. 3.) Во-вторых, данный пример показывает, что «притягивающее действие» некоторой зоны устойчивости (мы будем называть ее аттрактором) может постепенно ослабляться или усиливаться. Действительно, при $\alpha \rightarrow 0$ ($\alpha > 0$) область значений динамических переменных между устойчивым и неустойчивым решениями постепенно сужается, а это означает, что уменьшаются возмущения по x , достаточные для «переброски» динамических переменных из «бассейна притяжения» аттрактора X_1 в бассейн притяжения X_3 . Из этого следует вывод: если $\alpha \rightarrow 0$, то еще при $\alpha \geq 0$ динамические переменные могут резко перейти от X_1 к X_3 , но этот переход носит вероятностный характер и его момент не может быть с точностью предугадан, поскольку зависит от случайных возмущений. С другой стороны, при отсутствии возмущений по x (в сторону $x < 0$) и при переходе α через 0 в отрицательную сторону возможен переход от состояния X_1 к устойчивой ветви X_2 , хотя в окрестностях $\alpha = 0$ этот переход осуществляется, так сказать, по гребню. Наконец, если $\alpha \rightarrow +\infty$ и динамичес-

кая переменная находилась вначале в бассейне притяжения X_3 , то при $\alpha \geq \gamma^2/4\beta$ она обязана перейти на X_1 . Мы убеждаемся, что в системе с кубическими нелинейностями возможны как вероятностные режимы перехода из одного состояния в другое, так и жестко детерминированные режимы или же, наконец, режимы, осуществимые лишь при полном отсутствии определенных возмущений.

Динамическая, орбитальная и структурная устойчивость

Рассмотренные выше примеры устойчивости динамических переменных относятся к случаям так называемой динамической устойчивости, или устойчивости по А. А. Ляпунову, а примеры неустойчивости — к ее отсутствию. Одна из формулировок устойчивости по Ляпунову такова: если при достаточно малых начальных возмущениях какая-нибудь характеристика движения (например, траектория или скорость) во все последующее время отличается от того значения, которое она должна иметь при невозмущенном движении, не более, чем на некоторую малую величину ϵ , то движение системы по отношению к этой характеристике называется устойчивым по Ляпунову. Если же при сколь угодно малых, но не равных нулю возмущениях данная характеристика будет со временем все более отклоняться от значения, которое она должна иметь в невозмущенном состоянии, то движение системы по отношению к этой характеристике называется неустойчивым. Очевидно, что приведенные выше примеры соответствуют этому определению.

Орбитальная устойчивость (устойчивость по Пуанкаре) описывает устойчивое движение точки по заданной орбите. При таком движении не обязательно соблюдается устойчивость по Ляпунову, так как движущаяся по орбите точка может ввиду эксцентриситета орбиты периодически увеличивать свое расстояние до любой другой точки. В случае же орбитальной устойчивости это расстояние не может превышать некоторой конечной величины. Конкретные примеры орбитальной устойчивости мы рассмотрим ниже.

Для биологических приложений особенно полезно понятие структурной, или параметрической, устойчивости. Под ней понимают сохранение качественной структуры системы при изменениях ее параметров. Например, система, описываемая уравнением (1), структурно устойчива как при $k > 0$ (сохраняется одно устойчивое состояние), так и при $k < 0$ (сохраняются два устойчивых состояния, хотя и переменных значений). В окрестностях же $k \approx 0$ система структурно неустойчива: малейший сдвиг параметров в этой области приводит к ее качественной перестройке. Понятие структурной устойчивости является биологичным как раз в силу своей грубости: хорошо известно, что в биологии, и в частности в морфогенезе, следует обращать внимание именно на качественную структуру системы, игнорируя чисто количественные изменения.

Системы с двумя переменными

Несмотря на важные выводы, которые мы сделали при рассмотрении систем с одной переменной, такие системы все же недостаточно богаты для описания ряда важных свойств морфогенеза и других тесно связанных с ним процессов. Ознакомимся поэтому с простейшими способами качественного анализа и с векторными полями систем дифференциальных уравнений с двумя переменными. Векторные поля таких уравнений изображаются в координатах обеих переменных (одна из них откладывается по оси абсцисс, другая — по оси ординат). Как правило, ни одна из этих переменных не выражает положения точки в физическом пространстве. Поэтому пространство этих переменных называется фазовым. Траектории динамических переменных в фазовом пространстве называются фазовыми траекториями.

Модель перекрестной ингибиции (см. подробнее [4]). Пусть в некоторой системе происходит синтез веществ X и Y , причем вещество X ингибирует синтез Y и наоборот. Примем, кроме того, что для ингибиции синтеза одной молекулы X требуется синтез m (где $m > 1$, в минимальном случае $m = 2$) молекул вещества Y , и наоборот.

Уравнения, описывающие данный процесс, могут быть приведены к виду

$$\frac{dX}{dt} = \frac{A}{1 + y^m} - X, \quad (3a)$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{A}{1 + X^m} - Y. \quad (3б)$$

В этих уравнениях первые члены правой части выражают конкурентную ингибицию, вторые члены — спонтанный распад соответственно X и Y . A может рассматриваться как параметр, определяющий интенсивность ингибиторных взаимодействий. Для оценки качественных свойств модели достаточно принять $m = 2$.

Качественные исследования подобных моделей легче всего начинать с определения положения главных или нуль-изоклин, т. е. линий в фазовом пространстве, для которых значения одной из производных равны нулю. Изоклина, для которой $\dot{y} = 0$, называется изоклиной горизонталей (фазовые траектории пересекают ее в горизонтальных направлениях), а изоклина, для которой $\dot{x} = 0$, называется изоклиной вертикалей (фазовые траектории пересекают ее в вертикальных направлениях).

Чтобы получить уравнение каждой изоклины, следует приравнять к нулю левые и правые части уравнений (3a) и (3б). Тогда уравнение изоклины горизонталей будет иметь вид (из 3б)

$$Y = \frac{A}{1 + x^m}, \quad (4a)$$

а уравнение изоклины вертикалей соответственно (из 3a)

$$X = \frac{A}{1 + y^m}. \quad (46)$$

Путем исследования можно убедиться, что изоклины представляют собой гиперболические кривые с точкой перегиба, пересекающие соответственно ось x (изоклина вертикалей, при $x=A$) и ось y (изоклина горизонталей, при $y=A$). Главный вопрос: в скольких точках пересекутся между собой сами изоклины? В силу симметричности они пересекутся минимум в одной точке, расположенной на биссектрисе координатного угла (рис. 9, а). Вопрос поэтому состоит в том, будут ли они пересекаться еще в двух точках, симметричных относительно первой точки пересечения.

Очевидно, что при увеличении A точки пересечения обеих изоклин с осями координат будут сдвигаться все дальше от точки пересечения координат (при $A \rightarrow \infty$, $x \rightarrow A$), а противоположные ветви изоклин будут все более прижиматься к соответственным осям. Поэтому при возрастании A непременно наступит момент, когда изоклины пересекутся еще в двух точках. Расчет показывает, что это произойдет при $A \geq 2$ (рис. 9, б). Исследуем теперь направления фазовых траекторий в разных областях фазового пространства.

Исходя из формулы (46) для изоклины вертикалей, во всех точках фазового пространства, расположенных справа от нее (т. е. при больших x), $x > \frac{A}{1 + y^m}$, откуда согласно (3а) имеем $\dot{x}_1 < 0$. Аналогично исходя из формулы (4а) для изоклины горизонталей во всех точках фазового пространства, расположенных выше нее (т. е. при больших y), $y > \frac{A}{1 + x^m}$ и согласно (3б) $\dot{y}_1 < 0$.

Легко видеть, что эти выводы независимы от A и значит справедливы для всех его значений. Осуществляя в каждой точке фазового пространства векторное сложение dx и dy , получаем направления траекторий, показанные на рис. 9, а, б. Из них видно, что векторное поле уравнений (3а), (3б) имеет две качественно различные структуры: одну при $A < 2$, другую при $A > 2$. При $A < 2$ фазовые траектории имеют одну устойчивую точку, лежащую на пересечении главных изоклин (эта точка устойчива, поскольку в ней обе переменные имеют нулевую скорость и к ней стягиваются все траектории) — рис. 9, а, O . Данная точка является устойчивым узлом. При $A > 2$ появляются два новых устойчивых узла, соответствующих двум новым точкам пересечения изоклин (рис. 9, б, O_1, O_2). Что касается прежней точки пересечения изоклин, то теперь фазовые траектории стягиваются к ней лишь при движении строго по биссектрисе координатного угла; во всех других направлениях в ее окрестности фазовые траектории дивергируют. Точка, в окрестности которой траектории так себя ведут, называется седловидной точкой, или седлом (рис. 9, б,

О). Биссектриса координатного угла является в данном случае сепаратрисой — линией, разделяющей два бассейна притяжения.

Какие биологически важные выводы можно сделать из анализа данных векторных полей? Первый вывод аналогичен выводу из

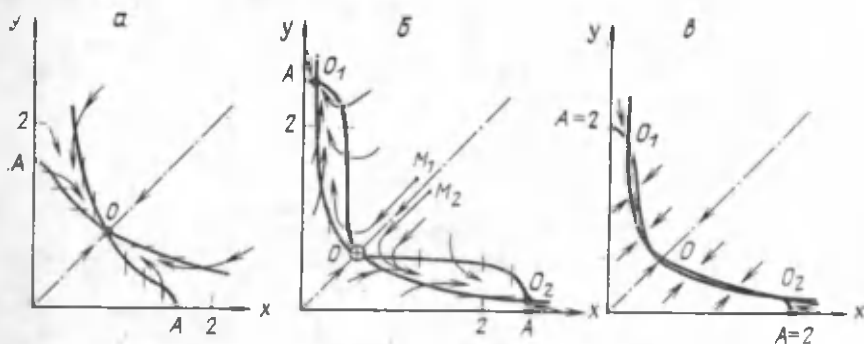


Рис. 9. Фазовый портрет модели перекрестной ингибиции при значениях параметра $A < 2$ (а), $A > 2$ (б) и $A \approx 2$ (в).

Крестом в кружке обозначена неустойчивая точка седловидного типа

анализа уравнения (1): при определенных («докритических») значениях параметров система имеет одно устойчивое состояние (лишена возможности выбора), а при переходе параметров через критическое значение ($A=2$) это состояние теряет устойчивость и взамен возникают два новых устойчивых состояния: система приобретает возможность выбора, результат которого находится в сильно вырожденной зависимости от начальных условий.

Однако из (3а), (3б) вытекают и дополнительные следствия. Рассмотрим, например, поведение при $A > 2$ двух динамических переменных, начинающих движение в точках M_1 и M_2 , близких к сепаратрисе, но расположенных по разные стороны от нее (рис. 9, б). Очевидно, что сначала эти переменные будут двигаться по весьма близким траекториям, но затем, по достижении седла, резко отклонятся в противоположные стороны. Предположим, что данные переменные выражают процесс дифференцировки двух клеток. В таком случае вначале обе клетки развиваются сходно, а затем направления их дифференцировки резко расходятся. Наблюдая такое, достаточно типичное явление, биолог обычно склонен видеть причину расхождения путей дифференцировки либо в том, что данные клетки имели разное происхождение (различные начальные условия), либо в том, что перед расхождением на них подействовали различные и притом специфические факторы. Данный пример показывает, однако, что резкое расхождение путей развития клеток может наблюдаться и в том случае, когда различия в начальных условиях или же в действующих на них факторах не выходят за пределы малых возмущений. Особенно примечательно, что в момент крутого расхождения тра-

екторий (достижение точками M_1 и M_2 окрестности неустойчивого узла) на динамические переменные не начинает действовать никакая особая локальная сила (хотя первым побуждением биолога-экспериментатора будет искать эту особую силу именно в данном месте и в данное время). Из модели видно, что как сама возможность дивергенции ранее сходных траекторий, так и положение точки дивергенции в фазовом пространстве всецело определяются значениями параметра A (в общем случае — параметрической регуляцией). Однако роль начальных условий не низводится до нуля: в конечном счете при $A > 2$ именно начальные условия, хотя и работая в чрезвычайно вырожденном режиме, определяют, в какое из двух возможных устойчивых состояний придут переменные.

Наконец, значительный биологический интерес представляет анализ пограничного случая ($A=2$) — рис. 9, а. Обе изоклины при этом близко прилегают к осям координат и на отрезке O_1O_2 слиты между собой. Весь этот отрезок обладает равной устойчивостью и является аттрактором по отношению к остальной фазовой плоскости (представляет собой как бы желоб на этой плоскости). Динамическая переменная, скатываясь в любую точку отрезка, задерживается в этой точке или перемещается под влиянием малых случайных возмущений в любую другую точку этого же отрезка. Поведение такой системы должно характеризоваться значительной «размытостью», вариабельностью (хотя и ограниченной пределами данного отрезка слившихся изоклин). Отсюда прямо следует прогноз о вероятности вариабельного поведения развивающейся системы при ее переходе от недифференцированного ($A < 2$) к дифференцированному ($A > 2$) состоянию. Позже (гл. 4) будут приведены факты, соответствующие этому прогнозу.

Предельный цикл, автоколебания, ждущие и триггерные режимы. Рассмотрим еще одну систему из двух дифференциальных уравнений, которая поможет понять, как рождаются периодические процессы, играющие весьма важную роль в морфогенезе. В данном случае динамические переменные будут резко различаться по своим характерным временам: одна из них будет изменяться существенно быстрее другой. Выразим это следующим образом:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{T_x} P(x, y), \quad (5)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{T_y} Q(x, y).$$

Положим $T_y \ll T_x$, т. е. $dy/dt \gg dx/dt$.
Если ввести $T_y/T_x = \varepsilon \rightarrow 0$, то (5) можно переписать как

$$\frac{dx}{dt} = P(x, y), \quad (5a)$$

$$\varepsilon \frac{dy}{dt} = Q(x, y),$$

где ε называется малым параметром.

Из (6) следует, что во всех точках фазового пространства, кроме тех, где $\dot{y}=0$ (т. е. кроме изоклины горизонталей), векторное поле будет состоять из практически вертикальных векторов (двойные стрелки), выражающих быстрые движения динамических переменных со скоростью \dot{y} (рис. 10, А). Любую точку, изображающую движение динамических переменных (сокращенно — изображающую точку) они будут прижимать к изоклине горизонталей. Последнюю называют поэтому аттрактором. Оказавшись на аттракторе, изображающая точка будет стремиться двигаться горизонтально со скоростью \dot{x} , но как только она выйдет за его малые (ε —) пределы, тут же будет под действием \dot{y} вновь к нему прижиматься. Следовательно, движение точки будет происходить в ε -окрестностях аттрактора. Если уравнения таковы, что слева от изоклины вертикалей $\dot{x}>0$, а справа $\dot{x}<0$, то изображающая точка будет двигаться как показано на рис. 10, А, и остановится в точке пересечения обеих изоклин. Очевидно, что время движения по аттрактору до точки пересечения изоклин практически не зависит от начальных значений быстрой переменной y , но сильно зависит от начальных значений медленной переменной x .

Рассмотрим конкретную систему уравнений типа (5), (5а):

$$dx/dt = y, \quad (7а)$$

$$\varepsilon dy/dt = -(y^3 + ay + x). \quad (7б)$$

Исследуем ее, т. е. определим главные изоклины и поведение динамических переменных для $a>0$ и для $a<0$ (рис. 10, Б, В). Прежде всего очевидно, что при любых a уравнение для изоклины вертикалей имеет вид $y=0$, т. е. эта изоклина совпадает с осью абсцисс. Уравнение для изоклины горизонталей имеет вид: $0 = -(y^3 + ay + x)$; $x = -y^3 - ay = y(-y^2 - a)$, что идентично уже исследованному нами уравнению (1). Отсюда при $y=0$ $x=0$, т. е. изоклина горизонталей пересекает ось абсцисс в точке $x=0$. Чтобы более точно определить форму изоклины горизонталей в зависимости от a , определим, сколько раз она пересечет ось ординат, для чего решим уравнение $0 = y(-y^2 - a)$. Очевидно, что при $a>0$ оно будет иметь лишь один уже известный нам действительный корень $y=0$ (ось ординат пересекается только в этой точке; рис. 10, Б). Если же $a<0$, то добавляются еще два действительных корня $y = \pm \sqrt{-a}$; значит, ось ординат пересекается еще в двух точках, отстоящих на $|\sqrt{-a}|$ от 0 (рис. 10, В). Определим теперь знаки \dot{y} и \dot{x} в разных областях фазового пространства. Справа от изоклины горизонталей имеем $x > -y^3 - ay$. Поскольку в (7б) x — вычитаемое, то при его возрастании \dot{y} уменьшается. Значит, справа от изоклины горизонталей $\dot{y} < 0$. Соответственно слева от нее $\dot{y} > 0$. Этот вывод справедлив для всех a .

Исследуем теперь движение по аттрактору, т. е. знаки для x . Исходя из (7а) при $y > 0$ $\dot{x} > 0$, а при $y < 0$ $\dot{x} < 0$. Следовательно, выше изоклины вертикалей (совпадающей с осью абсцисс) движение по изоклине горизонталей будет направлено вправо, а ниже

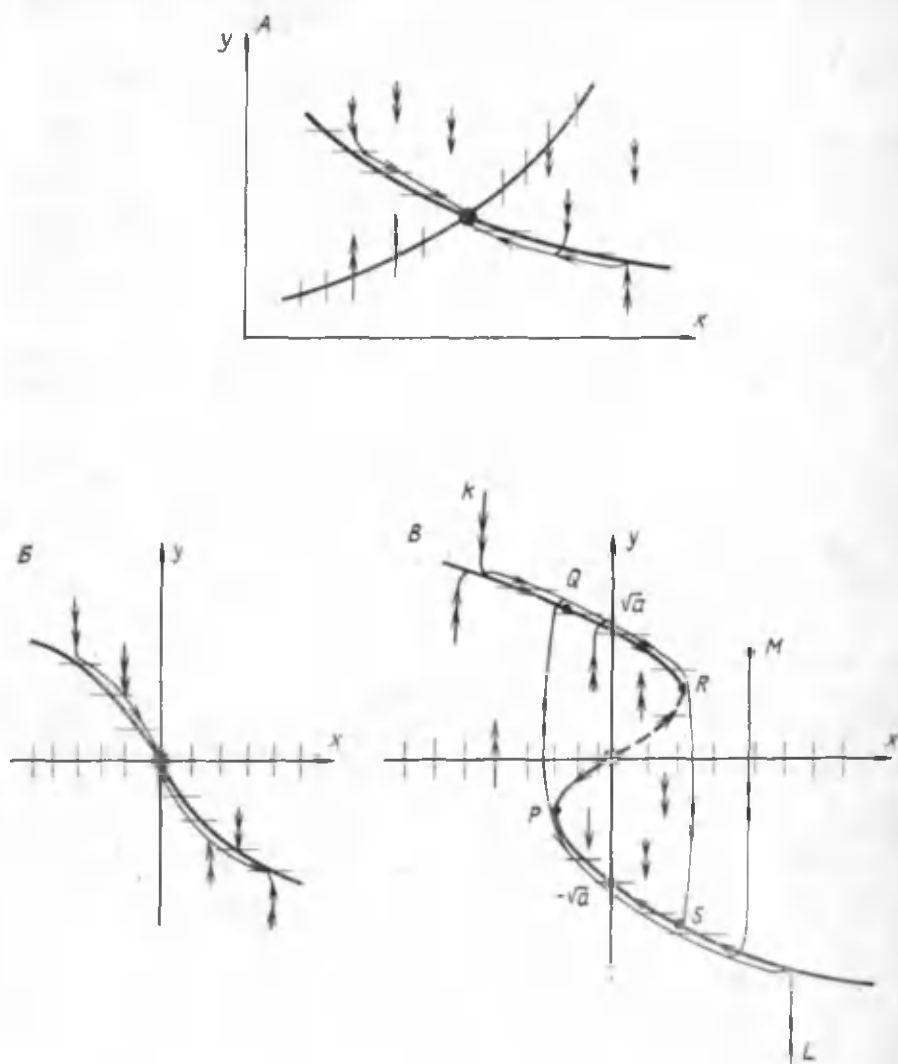


Рис. 10. Фазовые портреты систем уравнений с малой переменной: А — фазовый портрет системы типа (5, 5а). Форма изоклин и направления движения быстрых переменных произвольные; Б — фазовый портрет системы (7, 7б) при $a > 0$; В — фазовый портрет той же системы при $a < 0$

изоклины вертикалей — влево. При $a > 0$ это приведет переменную из любой точки пространства в устойчивое конечное положение (устойчивый узел) в центре координат (рис. 10, Б). Однако при

$a < 0$ мы получим значительно более интересный результат. Проследим его, поместив переменную вначале в некоторую точку M фазового пространства (рис. 10, B). Оттуда она быстро «упадет» на лежащую точно под ней точку изоклины горизонталей и медленно пойдет по ее нижней ε -окрестности влево до точки перегиба P . Там, как видно из рисунка, она окажется всецело во власти быстрой переменной и, увлекаемая ею, перепрыгнет в точку Q , откуда возобновит медленное движение по верхней ε -окрестности аттрактора до точки R . Оттуда она по аналогичной причине «спрыгнет» в S , затем снова перейдет в P и т. д. На этот же предельный цикл $PQRS$ изображающая точка выйдет и изнутри его (рис. 10, B). Ветвь PR при данном положении изоклин представляет собой недостижимую для изображающей точки неустойчивую сепаратрису. Таковы условия незатухающих устойчивых автоколебаний, широко распространенных, как мы увидим позже, в биологическом морфогенезе.

Важно подчеркнуть, что автоколебания устойчивы не только в динамическом, но и в структурном смысле. Структурная устойчивость автоколебаний проявляется в том, что они не изменятся в широком диапазоне сдвигов и деформаций изоклины вертикалей, лишь бы точка ее пересечения с изоклиной горизонталей не вышла за пределы петли ROP (рис. 11, A). При выходе же изо-

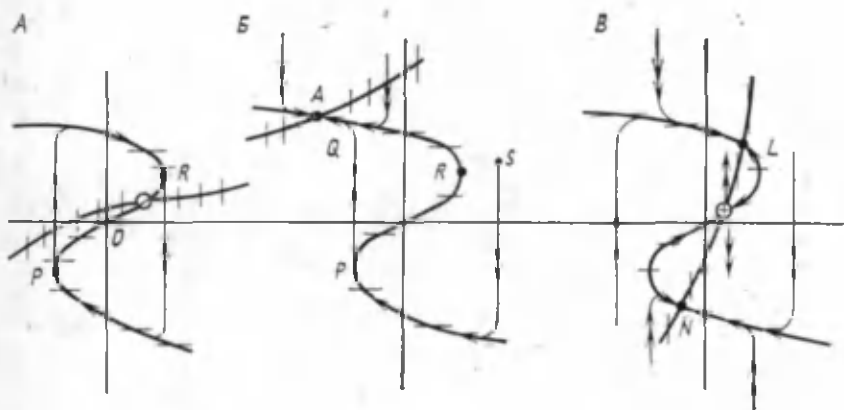


Рис. 11. Фазовые портреты автоколебательного (A), ждущего (B) и триггерного (B) режимов

клины вертикалей за пределы данной петли система перейдет в один из двух следующих режимов. 1. Если обе изоклины пересекаются в одной точке (рис. 11, B), то установится так называемый ждущий режим, характеризующийся наличием устойчивого узла в точке их пересечения A : динамическая переменная, сдвинутая в любую точку влево от R , плавно придет по изоклине горизонталей в точку A , а переменная, сдвинутая вправо от R , придет в точку A лишь после того, как совершит одиночное коле-

бание (траектория $SPQA$, рис. 11, B). Для следующего колебания переменная снова должна ждать достаточно сильного возмущения, выводящего ее правее точки R . 2. Если изоклины пересекаются в трех точках (рис. 11, B), то крайние из этих точек являются устойчивыми узлами, а средняя — седлом (подобным точке O на рис. 9, b). Такая система в зависимости от направления и величины возмущения либо плавно, либо после скачка остановится в одном из двух состояний L или N (триггерный режим). Таким образом, мы видим, что при плавных, но достаточно значительных изменениях параметров, описывающих положение изоклины вертикалей (т. е. параметров, определяющих скорость медленной переменной), система будет переходить из ждущего режима в автоколебательный или триггерный. Вывод о близкой связи всех трех названных режимов биологически очень важен, и мы к нему еще неоднократно вернемся.

Обратим внимание и на следующую важную черту автоколебательных, ждущих и триггерных режимов: они основаны на так называемых «+», «-» взаимодействиях, важное значение которых для биологических систем отмечалось М. М. Завадовским еще в 1920-х гг. [14]. Действительно, x возрастает при возрастании y (7а), но y уменьшается при возрастании x (7б). Это можно изобразить так:



Другая биологически важная закономерность, иллюстрируемая данными моделями, — явление гистерезиса, или «памяти» системы. Действительно, при одних и тех же значениях переменной x изображающая точка может находиться как на ветви SP , так и на QR (рис. 10, B), двигаясь при этом в противоположные стороны, причем это зависит исключительно от ее «истории», т. е. от того, где она находилась исходно. Определенная зависимость поведения от прошлого — характерная черта многих нелинейных систем, которая нам еще будет встречаться. Как уже можно догадаться, и она имеет весьма глубокие биологические аналогии.

Разобранный только что предельный цикл — один из самых простых автоколебательных процессов. К настоящему времени в математике описаны и интенсивно исследуются значительно более сложные периодические процессы с элементами стохастичности. К ним приводит, в частности, уже упоминавшееся выше дискретное отображение $x_{n+1} = \lambda x_n (1 - x_n)$. Рассматривая x_n, x_{n+1}, \dots как фазы колебательного процесса, можно показать, что рост числа устойчивых состояний при росте параметра λ (см. рис. 7) будет соответствовать все более сложным колебаниям, возникающим путем наложения последовательно удваивающихся периодов. В конце концов возникает так называемый странный аттрактор — множество близких друг к другу периодических траекторий, которое в целом устойчиво при том, что каждая тра-

ектория в отдельности неустойчива (точнее — седловидно-неустойчива). Подобного рода динамические состояния, несомненно, должны присутствовать в биологических системах: можно думать, что широкая изменчивость (вариабельность) многих биологических процессов (в том числе онтогенетических) имеет в своей основе как раз устойчивые стохастические множества типа странных аттракторов.

ПЕРЕХОД ОТ ТОЧЕЧНЫХ К ПРОСТРАНСТВЕННО РАСПРЕДЕЛЕННЫМ СИСТЕМАМ. АВТОВОЛНЫ

Рассмотренные выше системы уравнений обычно используются для описания точечных (не распределенных в пространстве) процессов. Правда, можно рассмотреть рис. 4, В, 5, В, 6, В как развернутые в одномерном пространстве вдоль оси k , но тогда приходится принимать соответствующую градиентную пространственную неоднородность параметров k . Возможно ли, однако, развернуть процесс в пространстве и получить некоторые нетривиальные пространственные неоднородности, исходя из полной пространственной однородности параметров и (в качестве начального условия) динамических переменных? Очевидно, для теории самоорганизации желателен именно такой результат. Оказывается, что его можно получить, используя дополнительно к уже введенным ранее «точечным» нелинейным схемам понятие диффузии в его самом общем математическом смысле.

Представим себе одномерный сосуд, в котором протекает химическая реакция, описываемая уравнением (2) при $0 < \alpha < \gamma^2/4\beta$. В этих пределах зададим такое α , чтобы область притяжения устойчивого состояния X_1 была бы больше области притяжения X_3 (рис. 12). Очевидно, что при этом вдоль всего сосуда установится одна и та же стационарная концентрация X_1 или X_3 в зависимости от того, какую начальную концентрацию вещества X мы зададим, т. е. в зависимости от начальных условий. Разделим теперь сосуд непроницаемой перегородкой aa (рис. 12) на два отсека (примем их для простоты равной длины) и создадим в левом отсеке начальную концентрацию, входящую в бассейн притяжения X_1 , а в правом отсеке — концентрацию, входящую в бассейн притяжения X_3 , сохранив для обоих отсеков одно и то же исходное значение параметров (рис. 12). Тогда в левом отсеке установится концентрация X_1 , а в правом отсеке — концентрация X_3 . Теперь уберем перегородку. Начнется перемешивание содержимого обоих отсеков: в левом отсеке значение концентрации будет сдвигаться в сторону X_3 , в правом — в сторону X_1 . Если бы химическая реакция не протекала (т. е. среда была бы неактивной), произошло бы выравнивание концентраций по всему сосуду на некотором промежуточном значении (ступенька m на рис. 12). Но если реакция протекает (среда активна) — результат будет иным. Поскольку по условию бассейн притяжения X_3 меньше бассейна притяжения X_1 , в процессе перемешивания концент-

рация X_3 потеряет устойчивость раньше, чем концентрация X_1 . Это означает, что в некоторой области правого отсека, примыкающей к левому отсеку, установится концентрация X_1 , и такой процесс захвата концентрацией X_1 все новых участков сосуда будет продолжаться до тех пор, пока эта концентрация не распространится по всему сосуду (фронты f_1, f_2, f_3 на рис. 12). Перед нами — пример движения концентрационного волнового перепада,

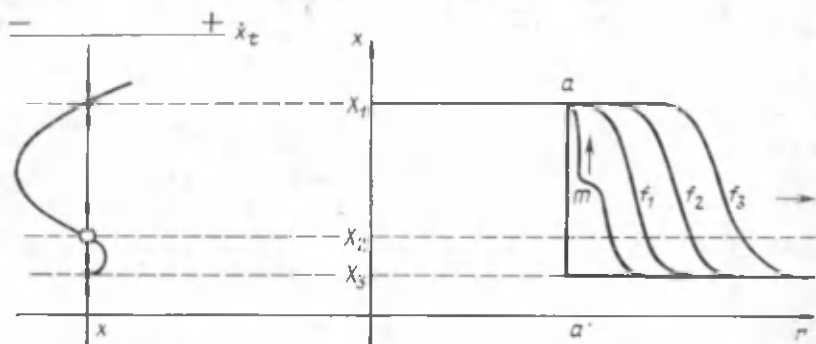


Рис. 12. Схема образования и движения волнового перепада. Слева — вид соответствующей функции $\dot{x}=f(x)$, справа — распределенная система, r — пространственная координата aa — положение впоследствии убираемой переборки, m, f_1-f_3 — последовательные фазы движения волнового перепада. Стрелка над m указывает направление сдвига концентрации x

простейшего случая так называемых автоволн (термин введен Р. В. Хохловым).

Прежде чем познакомиться со свойствами автоволн более подробно, обсудим роль диффузии в их распространении и рассмотрим дополнительные примеры.

Для протекания автоволн необходимо перемешивание веществ или, в более широком смысле, взаимодействие различных состояний вдоль некоторой пограничной поверхности. Все процессы такого рода формально определяются как диффузионные. Чтобы при наличии диффузии изменялась локальная концентрация вещества, требуется не только отличный от нуля коэффициент диффузии D_x , но и различие скоростей оттока и притока вещества через некоторую поверхность раздела j . Если выделить слева и справа от поверхности j пространственные ячейки i и $i+1$, то необходимое условие возрастания концентрации у поверхности можно записать в виде неравенства

$$\left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_i > \left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{i+1}$$

Но неравенство нулю разности первых производных означает наличие в данной области пространства отличной от нуля второй производной:

$$\left| \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} \right| \neq 0.$$

Если процесс разворачивается в трехмерном пространстве, то необходимо, чтобы отличалась от нуля сумма частных производных (так называемый лапласиан — Δ) по всем трем направлениям пространства:

$$\Delta = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \neq 0$$

(u — динамическая переменная, x, y, z — пространственные координаты).

В соответствии со сказанным наиболее общий вид уравнения, описывающего однокомпонентный (зависящий от одной переменной) распределенный процесс, в том числе и движение волнового перепада, таков:

$$\dot{x}_i = f(x) + D_x \Delta x. \quad (8)$$

где $f(x)$ — нелинейная функция (в рассмотренном нами примере — кубическая), \dot{x}_i — скорость изменения концентрации в некоторой точке распределенной системы. Это уравнение было предложено А. Н. Колмогоровым, И. Г. Петровским и Н. С. Пискуновым, а также независимо от них Р. Фишером в 1937 г. и называется по первым буквам их фамилий уравнением КППФ.

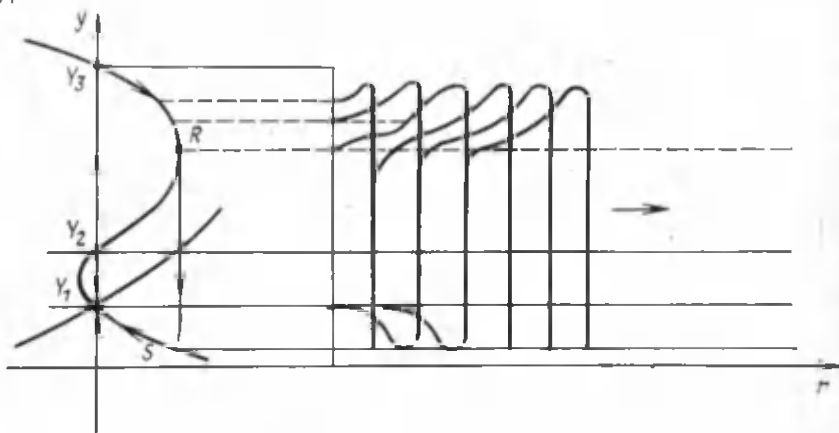
Более сложные виды автоволн можно получить на основе двухкомпонентных точечных систем (уравнений с двумя переменными типа (7)), если и в них задать неравной величины бассейны притяжения альтернативных устойчивых состояний. При этом на основе ждущего режима возникнут одиночные, а на основе автоколебательного — периодические бегущие импульсы. Механизм их возникновения поясняется рис. 13.

Пусть в системе со «ждущей» точечной динамикой (рис. 13, А) сначала повсеместно была концентрация Y_1 . Затем у левой стенки возникло локальное концентрационное возмущение, перебросившее Y через некоторую узкую зону $Y_1 Y_2$ в область притяжения Y_3 . Тогда концентрация быстро достигает Y_3 (стрелка $Y_2 Y_3$). Затем она медленно начинает понижаться до точки R («обрыва» петли изоклины горизонталей), после чего быстро падает на S и снова медленно возвращается в исходную точку Y_1 . Если время этого движения (за счет «медленных» отрезков $Y_3 R$ и $S Y_1$) достаточно велико, и велика также скорость перемешивания, то концентрация Y_3 успеет за это время захватить определенную область пространства и формируется одиночная волна повышенной концентрации, которая продолжает двигаться вправо за счет захвата все новых областей. Совершенно аналогично автоколебательный режим порождает периодические волны (рис. 13, Б).

Обсудим теперь вкратце общие свойства автоволн. Автоволны — это волны, распространяющиеся в активных средах. Если энергия обычных — механических или электромагнитных — волн сосредоточена в источнике начального возмущения (например, во

внешней механической силе или в источнике излучения), то автоволны черпают энергию из той среды, в которой они распространяются: начальное возмущение играет для них лишь роль триггера, спускового механизма. В связи с этим они отличаются от обычных волн рядом физических свойств: например, они не отражаются от препятствий (но огибают их посредством механизма, сходного с дифракцией), при встрече друг с другом не интерфери-

А



Б

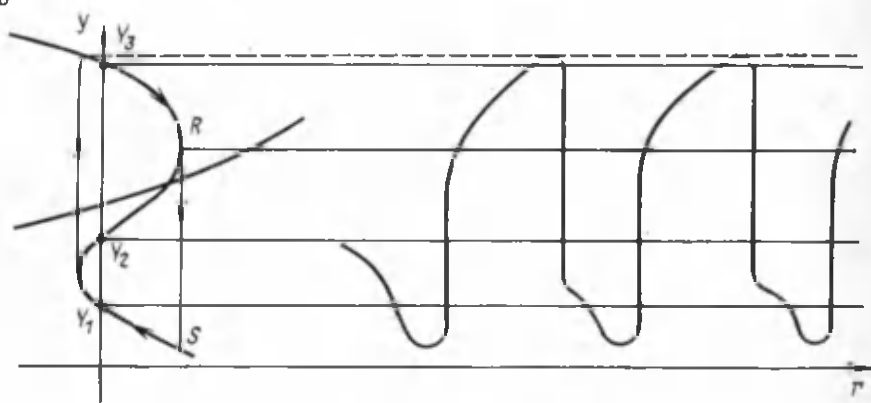


Рис. 13. Схема образования одиночных (А) и периодических (Б) автоволн на основе соответственно ждущего и автоколебательного режимов

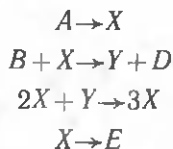
руют, а взаимно уничтожаются (аннигилируют). Более подробное описание свойств автоволн можно найти в работах [1—4, 15]. Для проблемы самоорганизации особенно важно то, что автоволны — «это новый тип динамических процессов, порождающих

макроскопический линейный масштаб за счет локальных взаимодействий, каждое из которых линейным масштабом не обладает» [15]. Действительно, макроскопический линейный масштаб, например длина фронта волнового перепада или же (для двухкомпонентных систем) длина самой волны, возникает как бы «из ничего», без всякой предсуществующей пространственной неоднородности, и зависит исключительно от характеристик точечных процессов. «Рождение» автоволн в исходно однородной среде — яркий пример самоорганизации.

Поиски и изучение автоволн в развивающихся системах — одна из самых интересных и едва лишь начатых страниц биофизики развития. Единственная широко известная и более или менее изученная волна — это спиральные скопления миксамеб слизистых грибов, возникающие в ходе их агрегации в псевдоплазмодий. Однако популяция миксамеб — это скорее экологическая система, далекая от типичных зародышей многоклеточных. Что касается последней автоволны — движения фронта волнового перепада. Такая автоволна проявляется, как мы увидим в гл. 2—4, в виде так называемой контактной поляризации клеток, самоограничиваемой в пространстве. Двухкомпонентные волны также представлены в развивающихся системах, хотя они изучены слабее. Мы вернемся к этим процессам позже, на конкретном биологическом материале. А сейчас обратимся к другому типу распределенных структур, свойства которых также широко обсуждаются в связи с проблемами морфогенеза.

Стационарные автоволны (диссипативные структуры)

В 1952 г. английский математик А. Тьюринг в работе «О химической основе морфогенеза» впервые четко поставил и решил вопрос о том, может ли возникать устойчивая пространственно неоднородная структура из исходно однородного состояния. В дальнейшем работа Тьюринга была развита и усовершенствована школой И. Пригожина в Брюсселе [1]. Разработанная этой школой модельная система получила название «брюсселятор». Данная модель исходит из совершенно гипотетической схемы синтеза и распада веществ X и Y при наличии автокатализа вещества X . Вот уравнения реакций и кибернетическая схема по [16] брюсселятора:



Принимается, что D и E — конечные продукты, которые немедленно удаляются из того сосуда (реактора), где протекают данные

процессы. Именно их непрерывное удаление и выражает термодинамическую неравновесность данной системы. Концентрации веществ A и B принимаются за постоянные величины (параметры), X и Y — за динамические переменные. В соответствии с приведенной схемой реакции работа брюсселятора описывается следующими дифференциальными уравнениями:

$$\begin{aligned}\frac{\partial x}{\partial t} &= A + x^2y - (B + 1)x + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= Bx - x^2y + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2},\end{aligned}\tag{9}$$

где D_x и D_y — коэффициенты диффузии соответственно веществ X и Y . В своей простейшей форме брюсселятор подразумевает протекание реакций в одномерном сосуде либо в форме тора, либо длиной L с торцами. В последнем случае задаются граничные условия непроницаемости торцов (нулевых потоков реагентов через торцы):

$$\left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=L} = 0.$$

В качестве начальных условий принимается полная однородность концентраций реагентов x и y по всей длине реактора. Параметры в простейших случаях также предполагаются пространственно однородными.

Если на такую систему накладывать (в модельных экспериментах) «шумовые» концентрационные возмущения, т. е. вызывать (одновременно или последовательно) хотя бы небольшие колебания концентраций с различными длинами волн, то произойдет (точнее, может быть рассчитано аналитически или на ЭВМ) замечательное явление: в определенной области значений параметров колебания некоторой определенной длины волны усилятся и превратятся в устойчивые к последующим возмущениям стационарные концентрационные волны — диссипативные структуры (от латинского слова *dissipatio* — рассеяние; так называют структуры, возникающие и существующие исключительно в термодинамически неравновесных условиях, т. е. при постоянном рассеянии энергии во внешнюю среду). Иными словами, система как бы сама выбирает «из шума» характерную для себя (определяемую значениями параметров) длину волны, усиливает ее и делает устойчивой. Или, другими словами, брюсселятор способен к спонтанной (не определяемой однозначно внешними возмущениями) трансляционной диссимметризации.

Рассмотрим более подробно другие свойства этой системы, имеющие особенно интересные биологические параллели.

1. Зависимость количества волн от длины реактора; гистерезис. Количество концентрационных волн, укладывающихся в реактор, зависит от его длины, однако эта зависимость резко нелинейная. Если реактор меньше некоторой критической длины ($l_{кр}$, см.

рис. 14, А), то единственным устойчивым состоянием остается однородное: никакие возмущения не в состоянии генерировать устойчивые диссипативные структуры. Это свойство модели может иметь отношение к давно известным в эмбриологии фактам отсутствия дифференцировки в клеточных скоплениях или кусочках ткани очень малых размеров.

При превышении критической длины открывается возможность для возникновения устойчивых волн, причем их число растет с увеличением длины реактора, но так, что по длине реактора всегда укладывается целое число полуволн. Отсюда следует, что при удлинении реактора некоторое время сохраняется прежнее число полуволн, длина которых растет. Таким образом, в некоторых весьма ограниченных пределах брусслелатор обладает свойством скейлинга (см. с. 43). Однако затем скачком происходит переход к новому числу полуволн и т. д. (рис. 14, А). Возникают цепочки из 1, 2, 4, 8, 16, ... полуволн или же из 3, 6, 12, ... полуволн, причем перейти от одной цепочки к другой «можно только в результате достаточно сильных внешних воздействий специальной формы» [17].

При изменении длины реактора в противоположных направлениях (его удлинении и укорочении) наблюдается уже знакомый нам по автоколебательной системе эффект гистерезиса: имеются такие пространственные полосы (например, полоса ab , рис. 14, А), в которых при движении в сторону удлинения реактора сохраняется некоторое предыдущее число полуволн P_1 , а при движении в сторону укорочения реактора — также предыдущее, но большее число полуволн P_2 . Таким образом, система как бы «помнит» свое непосредственное прошлое, стремясь сохранить предшествующее число полуволн.

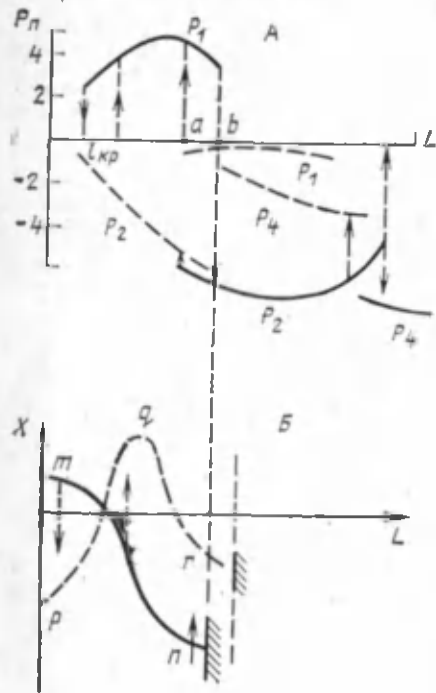


Рис. 14. Гистерезис и моды разного старшинства в модели брусслелатора: А — гистерезисные перекрытия диссипативных структур, образованных разным числом полуволн; Б — перевод старшей униполярной моды mn в младшую биполярную моду pqr путем направленных возмущений (стрелки). Абсцисса на А и Б — длина реактора; ордината на А — амплитуда диссипативной структуры P_n (n — число полуволн); ордината на Б — концентрация вещества X . Старшие моды (с наименьшим для данной длины реактора числом полуволн) обозначены везде жирными кривыми, младшие моды (с вдвое большим числом полуволн) — пунктирами

2. Старшие и младшие моды. Двузначность числа полуволи при определенных условиях наблюдается и вне полосы гистерезиса: ту волну, которая возникает при данной длине реактора спонтанно (а точнее, из шумовых возмущений) и называется старшей модой, можно «искусственно», т. е. с помощью уже достаточно сильных направленных возмущений, превратить в волну вдвое меньшей длины (младшую моду), которая и после снятия породивших ее возмущений сохранит свою устойчивость (рис. 14, Б). При этом, как видно из рисунка, полюса старшей моды различаются по значениям переменной x (эта мода по данному признаку обладает на L симметрией порядка 1), а полюса младшей моды практически не отличаются (она биполярна или, точнее, имеет на L симметрию порядка $2 \cdot m$). Данный факт находит прямые аналогии в морфогенезе: зародыши различных животных (насекомых, иглокожих), обладающие в норме вдоль полярной оси симметрией 1, могут быть переведены различными воздействиями в биполярные формы симметрии $2 \cdot m$.

3. Влияние пространственного распределения и значений параметров на концентрационные волны. Путем расчетов показано, что как при неоднородном распределении какого-либо параметра, так и при изменении его абсолютного значения рисунок концентрационных волн закономерно изменяется. Особенно интересно следующее: при определенных значениях параметров ранее возникшие диссипативные структуры могут расщепляться на структуры следующего порядка, что имитирует столь характерную для биологического развития последовательную дифференцировку.

4. Брюсселятор может обеспечить масштабную инвариантность (скейлинг) в любых пределах величин, если принять, что коэффициент диффузии D растет пропорционально квадрату линейных размеров реактора [18]. Однако биологические данные, подтверждающие такое предположение, отсутствуют.

Несмотря на весь интерес перечисленных свойств брюсселятора, он не может рассматриваться как реальная модель какого-либо морфогенеза. Главное значение этой модели в том, что она подробно иллюстрирует типичные свойства и возможности самоорганизующихся систем. Материальные же особенности устройства последних могут сильно отличаться от устройства модели Тьюринга. Например, в гл. 3 мы обсудим весьма перспективные модели морфогенеза, основанные на принципах механики и также проявляющие в полном объеме способности к самоорганизации. Поэтому теперь будет полезно объединить все узнанное нами о принципах самоорганизации и посмотреть, что может дать биологии такая обобщенная картина.

СВОЙСТВА САМООРГАНИЗУЮЩЕГОСЯ МИРА. ПОНЯТИЕ УРОВНЕЙ

Сопоставим еще раз на основе всего, что мы узнали, свойства мира, организованного по законам однозначного детерминизма, со свойствами нелинейного «самоорганизующегося мира» синер-

гетики. При этом мы будем исходить из представлений, развиваемых в книгах [1—4, 16], с некоторыми модификациями и дополнениями.

Мир однозначного детерминизма

I. Одна причина имеет не более чем одно следствие; следствия соразмерны причинам; порядок симметрии не понижается.

II. Процессы полностью обратимы и консервативны: процесс можно обернуть вспять и вернуться точно к начальному состоянию со всеми его свойствами.

III. Мир неограниченно предсказуем. Новой информации в нем не возникает. Только ограниченность наших знаний препятствует полной предсказуемости. Соответственно все события преддетерминированы и всякая свобода выбора отсутствует.

IV. Мир не имеет истории, если понимать ее как необратимую последовательность неповторимых событий.

V. Мир является негрубым (в смысле А. А. Андропова, см. [4]): в нем существует непрерывный спектр состояний, плавно переходящих одно в другое (образ гладкой плоскости).

VI. Свойства системы полностью определяются индивидуальными свойствами ее элементов, на которые поэтому и должно быть обращено основное внимание. Чем ближе до уровня отдельных элементов доведено разложение системы, тем полнее наше знание о ней.

VII. Внешние шумы (хаотические процессы) являются нежелательными помехами, нарушающими закономерный ход событий.

VIII. Все переменные имеют близкие характерные времена, а если эти времена и различаются, то данные различия незначительны и несущественны для функционирования системы.

Заметим, что при всех глубоких различиях однозначно детерминированного и самоорганизующегося мира первый может рассматриваться как частный случай второго (но не наоборот). При

Самоорганизующийся мир

Причина может иметь более чем одно следствие. Малые причины могут порождать несоразмерно большие следствия и наоборот. Порядок симметрии может спонтанно понижаться.

Процессы необратимы и неконсервативны. Их поступательное движение сопровождается рассеянием энергии. Точно к начальному состоянию вернуться нельзя.

Мир предсказуем лишь ограниченно — до ближайшей неустойчивости. В областях неустойчивости возникает принципиально новая информация, которая не могла быть заранее предсказана. Соответственно в мире существует определенная свобода выбора, хотя обычно и между ограниченным количеством дискретных вариантов (см. ниже).

Мир имеет уникальную историю, которая не может быть предвычислена, но оказывает мощное, хотя и неоднозначное влияние на будущее.

Мир является грубым: в нем существуют дискретные устойчивые состояния, разделенные неустойчивыми промежутками (образ горной страны).

Система проявляет в своем поведении более или менее ясные черты целостности. Поведение элементов определяется в большей степени структурой этой системы в целом и положением элементов в этой структуре, нежели их индивидуальными свойствами. Поэтому, разлагая систему, мы рискуем утратить информацию о ее функционировании.

Шумы — необходимое условие закономерного функционирования. Из хаоса может возникнуть порядок.

Существует четкая иерархия характерных времен (уровни переменных системы). Это совершенно необходимо для ее функционирования.

этом в самоорганизующемся мире процессы могут казаться однозначно детерминированными либо в очень малых областях пространства-времени, либо, напротив, при очень грубом обзоре больших областей. В обоих случаях «горный рельеф» может как бы не просматриваться, особенно если это соответствует сознательным или подсознательным желаниям исследователя. Но, конечно, такие оценки не могут дать истинных представлений о самоорганизующихся системах. Если вспомнить теперь то, что говорилось о типах биологических объяснений морфогенеза, мы можем убедиться, что они отражали интуитивные ощущения мыслителями различных эпох отдельных свойств как раз того самоорганизующегося мира, образ которого мы только что набросали. Что касается целостных и исторических объяснений — это ясно без дальнейшего. Замечательно при этом то, что в свое время данные типы объяснений выглядели едва ли не антагонистическими и лишь ближе к нашему времени (трудами И. И. Шмальгаузена, К. Уоддингтона и ряда других авторов) стали сближаться.

Типологический принцип объяснения может быть сегодня понят как вполне законное и необходимое стремление создать обобщенную «карту» горной страны, без которой бесполезно и знание истории, и знание положения элемента в системе целого. Даже целевой принцип, при всем своем архаизме, понятен как первая интуитивная попытка отразить категорию устойчивости, представив ее как целенаправленное движение к одному конечному состоянию.

Переходя непосредственно в область биологии развития, мы с удовлетворением увидим, что и здесь возможен точный и содержательный перевод на язык синергетики таких конкретных рабочих понятий, как компетенция, детерминация, дифференцировка и индукция. Особенно глубоким и содержательным оказывается понятие компетенции. Ее можно определить как появление в потенциальном рельефе системы некоторого числа $n \geq 1$ новых устойчивых состояний при том, что динамические переменные еще остаются в исходном состоянии. Если обратиться к рис. 8, то можно сказать, что при $\alpha > 4\beta/\gamma$ система некомпетентна (устойчиво лишь исходное состояние $X_1=0$), а при $\alpha < 4\beta/\gamma$ система компетентна (имеются одно или два других устойчивых состояния X_2, X_3). Таким образом, переход от некомпетентности к компетентности дискретен. На этом же примере мы убеждаемся в сложной, градуально-дискретной структуре самой компетентности. С одной стороны, при $\alpha \rightarrow -\infty$ она плавно растет (для перехода в новое устойчивое состояние требуется все меньшее возмущение). С другой стороны, имеется область $0 < \alpha < 4\beta/\gamma$, когда такое возмущение еще имеет конечную величину, и область $\alpha < 0$, где исходное состояние полностью теряет устойчивость и для перехода в одно из новых устойчивых состояний достаточно ничтожно малого возмущения. Первая соответствует так называемому жесткому, вторая — мягкому режиму работы. Можно думать, что раз-

вивающиеся системы функционируют в основном в жестком режиме.

На языке двухкомпонентных моделей [уравнения (7а, б)] ждущий режим соответствует некомпетентному, триггерный — компетентному состоянию. Опять-таки возникновение и нарастание компетенции целиком определяется параметрами, регулирующими в данном случае положение изоклины вертикалей. Широко представленные в этих моделях автоколебательные решения были неизвестны классической эмбриологии и не нашли места в системе ее понятий. Однако в последнее время такие процессы обнаружены во многих развивающихся системах и имеют большое морфогенетическое значение (см. гл. 2). Их наличие еще раз подчеркивает единство законов и способов самоорганизации.

Обсудим вкратце еще одно понятие классической эмбриологии — понятие потенции. Как известно, под потенциями в эмбриологии понимаются возможности развития данного зачатка — то, во что он может дифференцироваться. В таком случае потенции — не что иное, как перечень тех, еще не достигнутых устойчивых состояний, которыми располагает компетентная развивающаяся система. Некомпетентные системы лишены также и потенций, а эквипотенциальными следует называть такие системы, которые обладают одинаковыми наборами потенций.

Надо, однако, иметь в виду, что понятие потенций, а также производные от него (тотипотентность, эквипотенциальность) имеют в классической эмбриологии, так сказать, кумулятивно-перспективный смысл, относясь, как правило, не к моментальному состоянию системы, а характеризуя всю совокупность ее будущих возможностей. Поэтому, если некоторый находящийся на стадии *A* зачаток характеризуют как тотипотентный или некоторые два зачатка той же стадии — как эквипотенциальные, это может никак не характеризовать саму стадию *A*: она вполне может быть и некомпетентной, а компетентность проявится на любом более позднем отрезке развития. В этой же связи следует понимать и часто встречающееся утверждение о прогрессирующем сужении потенций по мере развития: данное утверждение справедливо (но и почти тривиально) только в кумулятивном смысле. Оно, однако, никак не исключает того, что в некоторые периоды развития число наличных потенций может возрастать по сравнению с предыдущими (менее компетентными) периодами.

Продолжая эту же линию, детерминацию к данной дифференцировке можно определить как переход в бассейн притяжения нового устойчивого состояния, а саму дифференцировку — как окончательное достижение этого состояния. Что касается индукций, то к ним в наиболее широком смысле, можно отнести любые воздействия: как параметрические, которые изменяют состояние компетенции системы, так и динамические, переводящие компетентную систему в детерминированное и дифференцированное состояние.

В заключение главы обсудим более подробно, применительно

к проблемам биологии развития, понятие уровней переменных и возможные отношения между переменными разных уровней. В общем виде эти вопросы обсуждаются в работах [19—22].

ТИПЫ МЕЖУРОВНЕВЫХ ОТНОШЕНИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Как уже говорилось, понятие уровня мы решили связывать с величиной характерного времени процесса. Такое представление нетрадиционно: хотя в биологии отсутствует строгое определение широко используемого понятия уровня, оно все же чаще связывается с линейными размерами: именно в этом смысле говорят об уровне субклеточных процессов, клетки, органа, организма, биоценоза и т. д. В целом такой подход недостаточно строг и ведет к неясностям и противоречиям, особенно если включить в рассмотрение факторы внешней среды (имеющие самые различные размеры или вовсе таковых не имеющие) или, например, генетические. Однако если за характерный размер данного уровня принять размер зоны, в пределах которой переменные данного уровня останутся приблизительно постоянными (назовем его размером однородности — РО), то, как мы увидим ниже, временная и размерная иерархии практически совпадут.

Дадим для ориентировки весьма грубую классификацию уровней онтогенетически значимых переменных согласно временному критерию. В последующих главах на основании конкретных данных эта классификация будет детализирована.

К высшим уровням (обладающим наибольшими характерными временами) следует отнести как наиболее константные абиотические факторы внешней среды (например, геологические и климатические условия), так и геном данного вида или популяции. Последний вывод основан на том, что для большинства клеток эукариот обратная частота мутирования на несколько порядков выше времени жизненного цикла особи. РО этого уровня можно считать равным суммарному размеру генетически однородной популяции, что заведомо превышает размеры отдельной особи.

Таким образом, уже по чисто формальным признакам геном попадает в разряд параметров онтогенеза. Этот вывод не нов: с разных сторон еще в 20—30-х гг. к нему подходили Р. Гольдшмидт [23], А. А. Любищев [24], Б. Л. Астауров [25], К. Уолдингтон [147, 148]. В явной форме эта идея высказана в книге [4]. Позже мы неоднократно будем к ней возвращаться и приводить конкретные доводы в ее пользу (гл. 5, 6). Однако уже сейчас следует подчеркнуть, что признание параметрической функции генома сразу устраняет все трудности и противоречия, накопившиеся при попытках понять морфогенетические (т. е. пространственно неоднородные) эффекты генетических факторов, расположенных, за редчайшими исключениями, практически однородно в пространстве организма. Становится понятным также и отсутствие однозначных связей между отдельными генами и морфологическими признаками.

На противоположном конце иерархии переменных онтогенеза следует расположить наиболее быстрые его процессы (динамические переменные). Это субклеточные механохимические процессы с характерными временами порядка секунд — десятков секунд и РО порядка нанометров. Они рассматриваются в гл. 2.

Из ранее сказанного в этой главе следует, что в самоорганизующихся системах на основе взаимодействия параметров и динамических переменных могут возникать новые, промежуточные уровни. Именно таковы автоколебания, триггерные переключения, автоволны и диссипативные структуры: их характерные временные и линейные масштабы промежуточны между таковыми параметров (принимаемых в уравнениях (7)–(9) константными и пространственно однородными) и динамических переменных. Подобные возможности широко используются в онтогенезе, и в гл. 5 будут подробно описаны новые, возникающие по ходу развития промежуточные уровни.

Каждый промежуточный уровень подвергается параметрическим воздействиям вышележащих и динамическим — нижележащих. Первые воздействия задают набор потенциалов (возможностей развития) и, так сказать, общий стиль поведения данного уровня (например, будут ли на нем происходить осцилляции или же триггерные переключения); вторые — начальные и граничные условия, определяющие выбор из числа потенциалов. Каждый уровень должен также обладать характерным набором неустойчивостей (необходимых для образования новых структур) и устойчивых режимов, разделенных во времени и (может быть) в пространстве. В таком случае встает вопрос о возможных соотношениях устойчивого и неустойчивого режимов на разных уровнях. Рассмотрим некоторую простейшую двухуровневую систему во временном разрезе. В такой системе мыслимы следующие комбинации режимов: 1) процессы верхнего уровня устойчивы к некоторым возмущениям, в то время как нижнего — неустойчивы; 2) процессы нижнего уровня устойчивы, тогда как верхнего — неустойчивы; 3) оба уровня устойчивы; 4) оба уровня неустойчивы.

Хотя детальное рассмотрение всех перечисленных типов межуровневых отношений возможно только на конкретном материале, уже сейчас уместно дать всем им обозначения и обобщенные характеристики, а также условиться о том, что мы примем за «стандартные возмущения». Поскольку нас интересуют морфопроцессы, состоящие во взаимных перемещениях материальных элементов зародышей, примем за стандартные возмущения «незапланированные» смещения тех же элементов (например, клеток или групп клеток), либо вызванные искусственно, либо происходящие спонтанно в результате вариабельности процесса. Как раз подобные возмущения использовались в экспериментах, поставленных для выявления регуляционных способностей зародышей. Свяжем нижний уровень с отдельными клетками зародыша (и соответственно с процессами, определяющими судьбу отдельных клеток), а верхний — с зародышем как с целым (и соответственно с процессами,

определяющими судьбу целого). В таком случае 1-й тип межуровневых отношений будет соответствовать дришевским регуляциям (судьба отдельных клеток неустойчива, судьба «целого» устойчива). Обозначим поэтому такой тип межуровневых отношений как дришевскую систему.

В дальнейшем мы будем говорить о дришевских отношениях не только при наличии зависимости судьбы части от ее положения, как это непосредственно следует из закона Дриша, но также и в случае зависимости ее судьбы от протекшего времени. Последнее будет особенно важно для процессов раннего развития (гл. 5).

Второй тип межуровневых отношений отражает такие ситуации, когда небольшое количество перемещенных элементов не только устойчиво сохраняет свою исходную судьбу, но и изменяет судьбу целого. Мы предлагаем называть такие ситуации эмергентными (от латинского *emergere* — выходить из глубины, выныривать), имея в виду, что в них малое воздействие как бы «выныривает» с нижнего уровня *A* на верхний уровень *B*. Подчеркнем, что обеспечившая это «выныривание» неустойчивость уровня *B* не может быть результатом воздействия от *A*, поскольку потеря устойчивости может быть вызвана только сдвигом параметров, а процессы нижнего уровня *A* не могут быть параметрами для более верхнего *B*. Поэтому эмергентная система в представленном двухуровневом виде не может считаться замкнутой (полностью описанной). Чтобы сделать ее таковой, над верхним уровнем *B* необходимо разместить параметризующий его еще более верхний уровень *C*, изменения на котором и обуславливают неустойчивость *B*.

Иными словами, эмергентная система $\begin{matrix} B \\ | \\ A \end{matrix}$ должна быть для пол-

ноты «сшита» с некоторой дришевской системой $\begin{matrix} C \\ | \\ B \end{matrix}$. Впрочем,

можно представить себе такой случай, когда уровень *C* локализован во внешней среде; тогда в пределах зародыша будет существовать чисто эмергентная система.

Система 3-го рода отражает ситуации, когда при перемещении элементов устойчиво сохраняется как их судьба, так и судьба «целого». Это возможно в следующих случаях: 1) когда ход развития на уровне целого можно рассматривать как статистическую сумму элементарных процессов: таков, например, симметричный рост зачатка, состоящего из достаточно большого числа клеток и растущего благодаря их делениям — перестановка отдельных клеток не окажет существенного влияния на форму целого, хотя бы переставленные клетки и сохраняли свой исходный ритм делений; 2) в уже упоминавшихся гольфретеровских регуляциях (с. 17), когда одно и то же целое, правда, весьма простой, «слоистой» структуры, устойчиво воспроизводится после перемешивания клеток именно благодаря тому, что каждая из клеток также устойчиво сохраняет свой специфический тип дифференцировки. Поэто-

му ситуации 3-го рода мы предлагаем назвать гольтфретеровскими.

Наконец, системы 4-го рода в наибольшей степени соответствуют классическим представлениям эмбриологов о равноправном взаимодействии двух одинаково лабильных уровней. Используя эмбриологическую терминологию, такие системы можно назвать эпигенетическими. Они, как и эмергентные системы, должны быть для полноты сшиты с дришевскими. В дальнейшем мы увидим, что в действительности эпигенетические системы встречаются редко, так как их действие будет приводить к весьма вариативным результатам. Чаще будут встречаться «связки» быстро действующих друг за другом дришевских и эмергентных систем, которые в известном временном приближении можно рассматривать как эпигенетические.

Если привлечь представления о том, что в моменты потери устойчивости генерируется новая информация, а в периоды устойчивости сохраняется уже накопленная [26], то дришевские системы можно рассматривать как сохраняющие накопленную информацию на уровне целого и генерирующие новую информацию на уровне элементов, эмергентные — как сохраняющие информацию на уровне элементов и генерирующие новую на уровне целого, гольтфретеровские — как сохраняющие накопленную информацию на обоих уровнях и эпигенетические — как генерирующие новую информацию сразу на обоих уровнях. Из сказанного очевидно, что гольтфретеровские системы являются наиболее надежными в смысле гарантии от накопления «ошибочной» информации, но вместе с тем и наиболее инертными. Они не могут создать ничего нового, но пригодны для упорядочения уже имеющегося. В частности, они повышают (но никогда не понижают) порядок симметрии системы. Механизмы, подобные в них действующим, могут работать и в термодинамически равновесных условиях (расслоение эмульсий). Эпигенетические системы являются, напротив, наиболее информационно-продуктивными, но и наименее надежными. Они могут работать лишь в такие моменты развития, когда зародышу «нечего терять», т. е. когда сколько-нибудь закономерная организация еще не возникла или почему-либо разрушена. Заранее очевидно, что наибольшую роль в развитии должны играть дришевские и эмергентные системы, соединенные последовательно или «параллельно» (иерархично).

В заключение заметим, что многоуровневый подход, безусловно, необходим при достаточно глубоком исследовании практически всех биологических процессов: ведь факторы их регуляции всегда расположены на уровень выше регулируемых событий. Вместе с тем данный подход порождает ряд трудных теоретико-познавательных и методологических проблем, которые требуют специальной разработки. Такова, в частности, проблема полноты описания многоуровневой системы; языков описания, присущих, разным уровням; отношения детерминизма и неоднозначности [19—22]. Прогресс в их понимании будет иметь общенаучное значение.

Глава 2. СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОРФОГЕНЕЗА

Один из основных выводов предыдущей главы состоял в том, что любой сколько-нибудь содержательный морфогенез должен представлять собой многоуровневый процесс, нижний уровень которого представлен динамическими переменными с наименьшими характерными временами. Существуют ли в действительности такие достаточно быстрые и вместе с тем универсальные процессы, которые мы были бы вправе считать динамическими переменными биологического морфогенеза? Еще 10—15 лет тому назад сама постановка вопроса о разделении морфо процессов по характерным временам и тем более о выделении быстрых компонент морфогенеза показалась бы странной и беспочвенной. Господствовало мнение, что различные морфо процессы весьма разнообразны по своей внутренней природе, но более или менее близки по характерным временам, причем эти времена достаточно велики (например, порядка времен клеточных циклов). Совершенно новая ситуация возникла после того, как примерно с начала 1970-х гг. стал открываться целый мир «быстрых» морфо процессов, способных за считанные минуты изменить не только форму, движение и контакты отдельных клеток [27—31], но даже и промитировать такие сложные и в норме более медленные морфо процессы, как гастрюляция и нейруляция [32, 33]. Трудями большого количества исследователей было показано, что быстрые клеточные реакции вызываются в основном перестройками компонентов так называемого клеточного скелета (цитоскелета) и клеточной (плазматической) мембраны, а также связанного с мембраной внеклеточного матрикса. Все эти процессы тесно переплетены между собой. Их наличие показывает, что «в живых системах в молекулярной области понятие структуры нельзя противопоставлять понятию процесса. Единственно правильным было бы говорить о структурированных процессах, протекающих в молекулярных комплексах очень различной степени устойчивости» [34]. Рассматриваемые в этой главе «структурированные процессы» мы обозначим как цитоскелетно-мембранные преобразования (ЦСМП). В настоящее время можно с достаточной уверенностью сказать, что ЦСМП — универсальные динамические переменные практически всех морфогенезов. На их основе возникают более стойкие изменения (главным образом клеточных поверхностей), которые следует отнести в разряд параметров.

Центральное место в ЦСМП занимают процессы так называемые

мой самосборки, т. е. неферментативного образования надмолекулярных белковых, липидных и смешанных структур различного порядка сложности. В регуляции различных этапов ЦСМП определенную роль играют ферментативные процессы, в частности фосфорилирование и дефосфорилирование как сократительных, так и регулирующих их функции белков. Образованные путем самосборки структуры цитоскелета и мембран обладают относительно низкой энергией связи. Многие из них можно рассматривать как полимеры со структурой третичного и четвертичного порядка, связанные гидрофобными и ионными силами. Эти полимеры объединяются в структуры еще более высоких порядков, причем по крайней мере часть из них проявляет свойства весьма лабильных образований жидкокристаллического типа. Наконец, исходя из принципов синергетики, в живой клетке на молекулярном уровне должны существовать чисто неравновесные структуры, поддерживаемые непрерывным притоком энергии: как бегущие автоволны, так и стационарные диссипативные структуры. Впервые неравновесные структуры были постулированы А. Г. Гурвичем и Э. С. Бауэром еще в 1930-х гг. [34, 35]. Хотя прямые экспериментальные данные об их наличии в живых клетках пока отсутствуют, определенные указания на их возможную роль получены на модельных системах (см. ниже о так называемых потоках Шимицу).

В любом случае при образовании надмолекулярных структур цитоскелета и мембраны решающее значение имеет конформация (пространственные характеристики) взаимодействующих субъединиц. Отсюда следует, что на ЦСМП будут влиять как специфические белковые факторы (причем нередко — аллостерически), так и низкоспецифичные факторы (температура, ионный состав среды, электрические поля) и целый комплекс условий, которые можно обозначить как механико-геометрические. К этому труднорасчленимому комплексу можно отнести распределение механических напряжений и геометрию тех областей клетки, где происходят данные ЦСМП. В живых клетках и тем более клеточных ассоциациях все упомянутые факторы действуют не по отдельности, а в составе многоступенчатых регуляторных цепей и контуров, которые лишь начинают расшифровываться. Нетрудно предвидеть, что в подобных контурах должны возникать нелинейные взаимодействия, которые будут приводить к выделению некоторого ограниченного числа дискретных устойчивых пространственно-временных режимов ЦСМП. Подобные режимы легче обнаружить на целых клетках и даже многоклеточных ассоциациях, нежели при субклеточном исследовании ЦСМП. Некоторые из них будут обсуждены в конце данной главы.

Область биологии, исследующая ЦСМП, развивается очень интенсивно. Поэтому излагаемые ниже сведения скоро могут оказаться в значительной мере устаревшими. Надо иметь в виду и то, что цитоскелетно-мембранные структуры и их перестройки изучаются на разных экспериментальных моделях, преимущественно

ин витро, на клетках, обработанных глицерином и различными детергентами, а также на одиночных, сравнительно высокодифференцированных клетках. Нельзя быть до конца уверенным, какая часть полученных таким образом данных приложима к морфогенетически активным эмбриональным клеткам и тканям, которые нас более всего интересуют. Однако непрерывный прогресс в данной области позволяет надеяться, что связи между отдельными ЦСМП и морфогенезом целостных систем все же будут установлены.

К цитоскелету принято относить тубулярные и фибриллярные структуры цитоплазмы: микротрубочки, промежуточные филаменты, микрофиламенты, а также описанную в последнее время некоторыми авторами микротрабекулярную сеть [36]. Из перечисленных компонентов цитоскелета наибольшее значение для морфогенеза имеют микрофиламенты и микротрубочки.

СТРУКТУРА МИКРОФИЛАМЕНТ

Микрофиламенты обнаруживаются под электронным микроскопом в виде электронно-плотных нитей толщиной 5—7 нм. Их структурную основу составляет белок актин, ассоциированный с основным сократительным белком — миозином и большим количеством так называемых актинсвязывающих белков, регулирующих каждый шаг структурных превращений актина. Рассмотрение структуры этих белков целесообразно начать с миозина.

В мышечных клетках (которые только и будут нас интересовать) на долю миозина приходится около 1% суммарного белка. Миозин состоит из крупных молекул (молекулярная масса миозина мышц кролика — 470 000), каждая из которых образована двумя длинными полипептидными цепями, переплетенными на основном своем протяжении. На одном конце молекулы (называемом головным) каждая из этих цепей образует глобулярную структуру, с которой связано по две так называемые легкие аминокислотные цепи. Одна из этих цепей осуществляет связь миозина с актином, а другая ответственна за АТФазную активность миозина. Миозин расщепляется трипсином на два фрагмента, которые называются легким и тяжелым меромиозином. В свою очередь тяжелый меромиозин расщепляется папаином на фрагменты S_2 и S_1 ; последний как раз и соответствует актинсвязывающему головному концу миозина.

Актин представляет собой не один белок, а семейство изоактинов, которых в клетках млекопитающих насчитывается до 7 разновидностей. Все изученные изоактины достаточно близки по первичной структуре и сравнительно малой молекулярной массе (~42 000). Однако с морфогенетической точки зрения важно то, что по мере развития организма происходит частичная замена одних изоактинов другими. В частности, по ходу развития повышается доля актина, которая более легко полимеризуется [37].

Изоактины — одни из самых распространенных белков. В не-

мышечных клетках они могут составлять 15% и более от общего белка, а в таких активно движущихся клетках, как амебы и макрофаги, — и 30%. Приведенная выше молекулярная масса относится к так называемому глобулярному (*G*)-актину. При достаточной концентрации, наличии АТФ, ионов Mg^{2+} и ряда специфических белков *G*-актин полимеризуется, образуя нитевидные молекулы фибриллярного, или *F*-актина. В своей типичной форме *F*-актин представляет собой двухтяжевую спираль. Однако получены данные о присутствии в кортикальном слое зигот моллюсков одностяжевого *F*-актина [38]. Процесс полимеризации актина может протекать удивительно быстро. Например, в ходе акросомной реакции состоящая из актина акросомная нить голотурии *Thyone* удлиняется путем полимеризации за несколько секунд на 90 мкм [29]. У сперматозоидов морских ежей скорость полимеризации акросомной нити достигает 180 мкм/мин. В каплях цитоплазмы слизистого гриба физарум актин полимеризуется за 1—3 мин [39]. Со скоростями того же порядка полимеризация актина протекает в эмбриональных морфогенетически активных клетках. Именно столь высокая скорость позволяет отнести полимеризацию актина к одной из основных динамических переменных морфогенеза.

Полимеризация актина — сложный многоступенчатый процесс. Он начинается с активации молекул *G*-актина, в результате которой от них отделяется блокирующий полимеризацию связанный с ними белок (ДНКаз-1 или профилин), а также экранируется положительный электрический заряд *G*-актина, препятствующий полимеризации. Отделение блокирующих факторов осуществляется при участии актинсвязывающих белков: 5-нуклеотидазы или α -актинина. Следующая стадия полимеризации (нуклеация) состоит в объединении нескольких молекул *G*-актина. Для этого требуются другие актинсвязывающие белки, в частности в эпителиальных клетках и ооцитах — виллин. После нуклеации начинается спонтанное удлинение (элонгация) актиновой цепи путем добавления новых мономеров. Таким образом возникает нить *F*-актина.

Нить *F*-актина обладает полярностью: ее рост путем пристраивания молекул *G*-актина идет с наибольшей скоростью от одного конца (называемого быстрым). С противоположного (медленного) конца при определенных, не слишком больших концентрациях *G*-актина происходит, наоборот, отпадение молекул и, следовательно, деполимеризация нити. Поэтому молекулярный состав *F*-актина непрерывно обновляется в результате пристраивания молекул *G*-актина с быстрого конца, их продвижения к медленному концу и по достижении последнего уходу в раствор. Такой направленный процесс молекулярной миграции получил название «перемалывания» (treadmilling). Его скорость *ин vitro* — порядка 1—3 мкм/мин [40].

Полярность *F*-актина может быть визуализирована путем добавления к нему (*ин vitro* или на «открытых» глицеринизирован-

ных клетках) субфрагментов S_1 миозина, обладающих, как уже говорилось, средством к актину. Поскольку S_1 -фрагменты миозина прикрепляются к спиральям актина, образующиеся акто-миозиновые комплексы имеют вид стрел. Их тупой конец обращен к быстрому концу цепи F -актина, а острый конец — к медленному (рис. 15).

На полярности F -актина основано и действие цитохалазинов — широкоизвестных факторов деполимеризации актина, относящихся к группе алкалоидов. Эти молекулы, как и ряд белков, блокирующих полимеризацию актина, прикрепляются к быстрому концу F -актина, препятствуя посадке на него следующих молекул глобулярного актина. Деполимеризация актина продолжает идти при этом спонтанно. Весьма быстрое действие цитохалазина на живые клетки (около минуты или даже меньше) свидетельствует о быстрой спонтанно протекающей деполимеризации актина, которая в норме компенсируется столь же быстрой полимеризацией.

В физиологических условиях имеются белковые факторы, действующие подобно цитохалазину, т. е. прекращающие полимеризацию актина путем блокирования его быстрого конца: таковы белки фрагмин и северин, выделенные из миксомицетов. Существуют и белки (β -актинин из почечных клеток, акументин из клеток крови), блокирующие медленный конец цепи F -актина.

Установлено, что актиновые нити прикрепляются к клеточной мембране своими «быстрыми» концами, причем это прикрепление осуществляется через посредство молекул белка винкулина или же актин непосредственно связывается с так называемыми интегральными белками клеточной мембраны. Возникает вопрос, каким образом может актиновая нить расти, если ее быстрый конец заблокирован контактом с мембраной. Большинство авторов считают, что тем не менее рост нити идет от ее «мембранного» конца и регулируется какими-то перестройками самой мембраны, временно делающими примыкающий к ней конец F -актиновой нити доступным для цитоплазматического G -актина. Некоторые думают, однако, что при закреплении на мембране «быстрого» конца рост нити может идти и со свободного «медленного» конца [41].

F -актин может в свою очередь образовывать структуры высших порядков, из которых основными является актиновый гель и

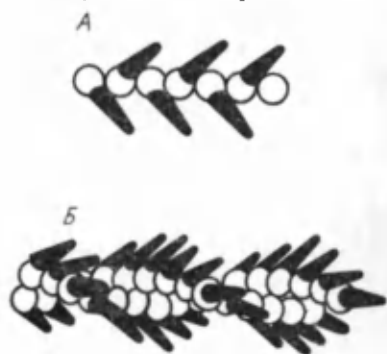


Рис. 15. Схема выявления полярности однотяжевого (А) и двухтяжевого (Б) F -актина при посадке на него S_1 -фрагментов миозина (зачернены). «Быстрый» (условно «тупой») конец молекулы F -актина справа

пучки микрофиламентов. Актиновый гель [42, 43] представляет собой трехмерное переплетение актиновых нитей, нередко расположенных друг к другу под углами, близкими к прямым. Диаметр ячеек актинового геля может быть довольно большим (до 100 нм), т. е. допускающим диффузию достаточно крупных молекул. Если чистый *F*-актин обладает свойствами вязкоэластичного золя, растягивающегося под механическим напряжением, то при образовании поперечных связей между нитями актина последний, становясь гелем, как бы собирается в единую гигантскую молекулу, обладающую упругостью. Желатинизация актина *in vitro* вызывается понижением рН до 5,0 и возрастанием концентрации двухвалентных катионов. *In vivo*, однако, наибольшее значение имеет наличие и активность ряда актинсвязывающих белков. Из них спектрин (в эритроцитах), фодрин и ряд других белков образуют поперечные связи между нитями *F*-актина, а другой важный актинсвязывающий белок — гельзолин, как следует из его названия, напротив, разрушает актиновый гель, переводя его в отдельные молекулы *F*-актина, но не деполимеризуя последние. Он относится к числу Ca^{2+} -зависимых белков и активен лишь при значительной внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} ($> 2 \cdot 10^{-7}$ М). Поэтому высокие концентрации Ca^{2+} способствуют переходам гель—золь, а низкие — обратным.

Пучки параллельно расположенных актиновых нитей могут достигать в толщину 100—150 нм. Некоторые из них, возникшие в клетках, определенное время находившихся под натяжением, называют стресс-фибриллами; при обработке флуоресцентными антителами к актину их можно видеть в оптических микроскопах. Пучки микрофиламентов могут быстро «сшиваться» из актинового геля. Этому способствуют белки фасцин, фимбрин и, по-видимому повсеместно распространенный α -актинин, а в щеточных каемках клеток кишечного эпителия также белок виллин. Функция последнего зависит от содержания Ca^{2+} в цитоплазме. Лишь если $[\text{Ca}^{2+}] < 10^{-6}$ М, виллин сшивает микрофиламенты в пучки, а при более высокой $[\text{Ca}^{2+}]$ виллин, напротив, способствует распаду микрофиламент. Интересно, что в последнем случае нарушается целостность плазматической мембраны: она распадается на отдельные пузырьки. Это подчеркивает роль актиновых микрофиламентов в поддержании целостности клеточной мембраны (см. об этом ниже). Заметим также, что сборке пучков микрофиламентов в поверхностном слое яйцеклетки морского ежа способствует повышение рН (защелачивание) [44].

Известны также некоторые интересные трехмерно упорядоченные формы организации актина. Например, гелиокоидально закрученные актиновые спирали, быстро (за несколько минут) формирующиеся из своеобразных звездчатых ассоциаций нескольких актиновых нитей, описаны в слизистом грибе *Physarum* [45]. В субкортикальном слое яйцеклеток моллюсков обнаружены области с параллельным расположением актиновых микрофиламентов — микрофиламентарные домены [46]. В радиальном нап-

равлении (от клеточной мембраны к центру клетки) прослеживается несколько «этажей» таких доменов, в каждом из которых микрофиламенты повернуты на некоторый угол относительно смежного этажа. Такие структуры сходны с так называемыми холестерическими жидкими кристаллами.

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АКТИНА

Опорная роль

Актиновый гель в ряде случаев, благодаря своей ригидности, выполняет прямую функцию цитоскелета — опорную. Как раз с этим связано высокое содержание актина в кортикальном (под-поверхностном) слое как яйцеклеток, так и соматических клеток. Вероятно, стресс-фибриллы также играют стабилизирующую роль. При всем этом не следует забывать о высокой лабильности всех форм актина и о том, следовательно, что и механические свойства актина могут изменяться буквально за минуты.

Двигательные функции

Основная функция актина — это транслокация внутриклеточных органелл, участков плазматических мембран и целых клеток. Молекулярные механизмы этих процессов раскрыты еще не до конца, и представления в этой области за последнее время существенно видоизменились. Согласно классическим представлениям, двигательные функции внутриклеточных сократительных белков осуществляются тем же способом, что и сокращение скелетных мышц: благодаря поворотам головок миозина, связанного с актином, при гидролизе АТФ актомиозиновым комплексом. Действительно, таким образом могут осуществляться как транслокация органелл, прикрепленных к головкам молекул миозина, так и сближение участков клеточной мембраны, если эти участки прикреплены к концам двух параллельных противоположных нитей актомиозина. Напомним, что сам актомиозиновый комплекс образуется лишь в присутствии ионов Ca^{2+} , которые связываются с белком тропонином С и освобождают заблокированное им место связывания актина с головкой миозина.

Еще недавно такой способ функционирования внутриклеточных сократительных белков считался единственно возможным. В частности, он рассматривался как основа цитотомии (деления клеточного тела) и вообще морфогенетических изменений формы клеток. Однако в настоящее время выявляются и другие, принципиально новые способы их деятельности. Таковы потоки миозина на иммобилизованном актине, описанные Х. Шимицу и Г. Хакеном [47] на модельной системе. Последняя представляет собой два концентрических цилиндра, на обращенных друг к другу поверхностях которых были посажены иммобилизованные и ориентированные в одну сторону молекулы актина. Пространство между

поверхностями заполнялось раствором частиц меромиозина (субфрагментов молекул миозина), а также АТФ. По достижении определенной пороговой температуры в растворе возникали устойчивые круговые потоки частиц меромиозина вдоль нитей иммобилизованного актина. Интересно, что вовлечение в поток модифицировало свойства отдельных частиц меромиозина таким образом, что при торможении потока механическим препятствием понижалась АТФазная активность меромиозина. В этой связи надо напомнить, что изменение ферментативной активности миозина и актомиозина в гидродинамическом поле было показано значительно раньше [48]. Все данные работы можно рассматривать как модели неравновесных надмолекулярных структур, модифицирующих свойства входящих в их состав молекул. Хотя в живых клетках движения, подобные потокам Шмицу, пока зарегистрировать не удалось, высказано мнение, что скольжение миозина по иммобилизованному актину — основной способ транслокации внутриклеточных структур [49].

С другой стороны, вполне возможно, что во многих видах внутриклеточных движений участвует чистый актин, без миозина. Это следует, в частности, из отсутствия миозина в таких двигательных структурах, как лидирующий край фибробластов или акросомная нить сперматозоидов. Обсудим вкратце возможные механизмы таких движений.

Полимеризация — деполимеризация актина

Наиболее четко двигательная функция полимеризации актина проявляется в уже описанной выше акросомной реакции сперматозоидов иглокожих и ряда других животных: здесь именно полимеризация актина приводит к поразительно быстрому выталкиванию акросомной нити. Процесс полимеризации актина интересен тем, что он может осуществлять «толкание» клеточных отростков, а толкание наряду с сокращением-подтягиванием является непременным компонентом клеточного движения и необходимо для смены точки прикрепления поступательно движущихся клеток. Выказано мнение, что именно полимеризационное «толкание» является средством выдвигания вперед ведущего края фибробласта [41] (рис. 16, А—В). Однако более полное понимание роли полимеризации актина в клеточных движениях требует дальнейших исследований.

В свою очередь деполимеризация актина может приводить к сокращению того участка клеточной мембраны, под которым она происходит. Это имеет место, по-видимому, в процессах цитотомии и сокращения апикальных клеточных стенок, которые ранее объяснялись скольжением актомиозиновых нитей. Такое сокращение связано, возможно, с понижением механической устойчивости данного участка клеточной мембраны в результате разборки актинового цитоскелета и с последующей элиминацией этого участка путем эндоцитоза (см. ниже). Изотоническое сокращение цитоплаз-

матической нити, связанное с деполимеризацией актина, наблюдалось также на физаруме [50].

Наконец, можно предположить, что актиновая нить будет с заметной (по внутриклеточным масштабам) скоростью переме-

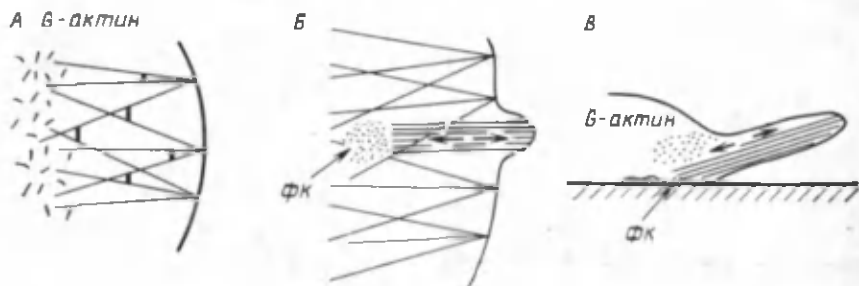


Рис. 16. Возможные способы функционирования актиновых структур в движущемся фибробласте:

А — сборка пучка микрофиламент из отдельных нитей и из G-актина на ведущем краю фибробласта; *Б* — растущий пучок микрофиламент, осуществляющий толкание переднего края фибробласта (стрелки); *В* — то же, фибробласт показан в профиль (по [41])

щаться в ходе описанного выше «перемальвания», если каждый присоединяющийся к ней мономер будет одновременно вступать в связь с какой-либо мембраной. Аналогичным образом может перемещаться органелла, прикрепленная к одной из субъединиц «перемальваемой» микрофиламенты.

Двигательная роль гель — золь переходов актина

Создавали модельные системы, состоящие из тонких трубок, заполненных актомиозиновым гелем в присутствии гельзолина [42]. Если создать в таких трубках градиент концентрации ионов Ca^{2+} , то гель начнет сокращаться в сторону меньшей концентрации Ca^{2+} . Это объясняется тем, что Ca^{2+} , как говорилось выше, стимулирует активность гельзолина, отчего в области высокой концентрации Ca^{2+} актомиозин переходит в состояние золь. Весь остающийся гель сокращается, перемещаясь в сторону меньшей концентрации Ca^{2+} . Этот модельный опыт соответствует некоторым наблюдениям на движущихся клетках: у амебы наибольшая концентрация свободного Ca^{2+} зарегистрирована на заднем конце [51]. Можно предположить поэтому, что в передне-заднем направлении движущейся амебы имеется градиент гель—золь состояния актина. В данном случае золь—актин заднего конца должен присутствовать в полимеризованной форме, т. е. в виде микрофиламент.

Несколько иная модель, учитывающая как гель—золь переходы актина, так и осмотическое (тургорное) давление внутри клетки, предложена для объяснения движений фибробласта

[132]. Предполагается, что выпячивание его переднего края вызывается распором клеточной стенки внутренним осмотическим давлением. Актин, находящийся в состоянии геля, механически противодействует такому распору, а при его озолении это противодействие исчезает. Осмотическое давление в сочетании со структурными перестройками белков — важный, хотя и малоизученный фактор деформаций и движений клеток. Мы еще обратимся к нему в связи с морфогенезом гидроидных полипов.

Охарактеризованные выше функции актина требуют, чтобы различные его структуры (пучки микрофиламент, гелевая актиновая сеть, отдельные нити, пул мономеров и т. д.) были бы достаточно закономерно размещены в целой клетке. Иными словами, клетки должны быть пространственно дифференцированы по структурным состояниям актина. Такая дифференцировка — либо кратковременная и динамическая, либо более стабильная — действительно наблюдается на многих примерах. Удивительно точная регуляция формы и расположения актинсодержащих структур (чувствующих волосков) описана в ходе развития клеток улитки внутреннего уха куриных зародышей [52]. В этих клетках регулируются число пучков микрофиламент, число микрофиламент в пучке, длина микрофиламент и характер их упаковки внутри пучка. Все эти факты ставят важнейший, еще не решенный вопрос о факторах пространственно-временной регуляции структурных преобразований актина, так же как и других цитоскелетных структур.

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИКРОТРУБОЧЕК

Микротрубочки представляют собой трубчатые структуры диаметром 20—30 нм и толщиной стенок 4,5—7 нм. Они построены из глобулярного гликопротеида тубулина, молекулы которого образованы двумя субъединицами. С тубулином связана ГТФ, принимающая участие в сборке микротрубочек, а также белок динеин, обладающий АТФазной активностью. Молекулы динеина образуют короткие связи между соседними микротрубочками (так называемые динеиновые ручки), ориентация которых изменяется при гидролизе АТФ (подобно тому, как изменяется ориентация головок миозина на актиновых нитях). Это вызывает взаимное скольжение микротрубочек. Данный механизм лежит в основе движений жгутиков и ресничек, а также, возможно, определяет движения внутриклеточных частиц вдоль микротрубочек.

Ин vitro при положительной температуре и в присутствии Mg^{2+} происходит полимеризация димеров тубулина в микротрубочки, а в присутствии Ca^{2+} — их деполимеризация. Некоторые категории микротрубочек разрушаются при температурах, близких к 0° .

В живых клетках существуют особые центры организации микротрубочек, состоящие из скоплений («облаков») электронно-плотного материала, расположенных вблизи центриолей (пери-

центриолярно). Строящиеся микротрубочки погружены одним концом (так называемым минус-концом) в это скопление, а к свободному плюс-концу добавляются новые субъединицы тубулина. После завершения своего формирования микротрубочка отделяется от центра и может переместиться в другое место клетки, а ее место занимает следующая. Центр организации работает, таким образом, как конвейер [53].

В разных типах клеток центр организации в разной степени влияет на расположение и ориентацию микротрубочек. Для морфогенеза важно, что отделившиеся от центра организации микротрубочки могут вскоре «забыть» свою исходную ориентацию и принять новую, диктуемую местным окружением. Микротрубочкам приписывают следующие морфогенетические функции:

1. Микротрубочки поляризуют клетки или, точнее, способствуют закреплению определенной клеточной полярности и соответственно движению клеток в определенном направлении. При этом важно, что микротрубочки часто ассоциированы с микрофиламентами, с которыми они связаны особыми белками. Поэтому система микротрубочек поддерживает динамическую стабильность микрофиламентарной системы, например, в отростках движущихся клеток. Если клетки обработать колхицином (препятствующим полимеризации микротрубочек), то они, как правило, округляются. Впрочем, в клетках, сохранивших достаточно прочные контакты с субстратом или с соседними клетками, полярность и направленность движения могут поддерживаться и в условиях деполимеризации микротрубочек.

2. Микротрубочки организуют (вероятно, при участии кинезина) направленные движения внутриклеточных частиц, описанные Ребганом [54]. Например, в движущемся фибробласте митохондрии смещаются к его ведущему краю вдоль пучков микротрубочек.

3. Микротрубочки, расположенные вдоль клеточной мембраны, стабилизируют ее структуру.

4. Весьма своеобразную функцию приписывают микротрубочкам, образующим жгутики клеток выстилки амниона зародышей позвоночных животных. Дело в том, что микротрубочки состоят из спиральных протофиламентов, которые могут иметь (учитывая полярность микротрубочек) две энантиоморфные модификации, т. е. быть «левыми» или «правыми». Соответственно и построенные на их основе жгутики могут совершать «левые» или «правые» бienia. Высказано предположение [55], что диссимметрия жгутиков определенного знака вызывает при эмбриональном развитии вышших позвоночных отток амниотической жидкости либо к правой, либо к левой стороне тела зародыша, что и вызывает их неравномерный рост и, значит, появление лево-правой диссимметрии тела взрослого организма.

Сколь ни кажется причудливым такое предположение, оно едва ли не единственное, как-то указывающее на молекулярные основы левизны-правизны позвоночных.

СТРУКТУРА И МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ КЛЕТКИ

Как известно, основу плазматической мембраны образует двойной слой липидных молекул, полярные группы которых расположены на внутренней и наружной поверхностях мембраны, аполярные — внутри мембраны. В состав мембраны входят также белки, в основном представленные гликопротеинами. Часть из них расположена либо на внешней, либо на внутренней стороне мембраны, другие же (интегральные) белки как бы «прошивают» мембрану насквозь и также обращены полярными группами к ее поверхностям. В этих областях собраны ионизованные остатки аминокислот, а также углеводные остатки, обращенные во внешнюю среду и играющие важную роль в восприятии клеткой внешних химических сигналов. Помимо выполняющих эту рецепторную роль гликопротеинов к интегральным белкам клеточной мембраны относятся также белки, осуществляющие активный транспорт ионов против градиентов концентрации ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФаза, осуществляющая активный перенос Na^+ из клеток в наружную среду и K^+ внутрь клетки; Ca^{2+} -зависимая АТФаза, регулирующая внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+}), и белки ионных каналов, через которые ионы транспортируются по направлению градиентов концентрации.

Особые, специализированные в химическом и структурном отношении участки плазматической мембраны участвуют в образовании различных типов межклеточных контактов, которые более подробно рассматриваются в руководствах по цитологии [56, 57, 133]. Мы коснемся лишь тех типов и свойств межклеточных контактов, которые имеют особое значение для морфогенеза. В первую очередь следует подчеркнуть, что в одиночных клетках и морфогенетических активных тканях (например, в эксплантатах эмбриональных тканей амфибий [33]) новые межклеточные контакты могут возникать и деградировать буквально за минуты. Наиболее лабильны так называемые точечные (фокальные) контакты, характерные для «ведущего края» движущихся фибробластов, только что прикрепившихся к субстрату. В фибробластах больших сроков культивации, а также поблизости от обнаженного при изоляции края эмбриональных эксплантатов возникают более мощные и устойчивые контакты (иногда называемые зонами слипания — *zonulae adhaerentes*), ассоциированные с пучками микрофиламент через посредство уже известного нам винкулина (связанного с внутренними сторонами мембранных рецепторов). Считается, что эти контакты функционируют как центры сборки (нуклеации) микрофиламент. Впрочем, в последнее время появились данные о специфических гликопротеинах клеточной мембраны, не связанных с фокальными контактами, которые способны не только связывать актин, но и быть также центрами его нуклеации [58].

Фокальные контакты, вероятно, также прямо или опосредствен-

но ассоциированы с актином, но в этом случае актин представлен отдельными не собранными в пучки нитями. Имеются данные о том, что для формирования фокальных контактов клетка должна быть растянута; с другой стороны, именно эти контакты, закрепляясь за субстрат или соседние клетки, поддерживают данную клетку в растянутом состоянии. С внешней стороны к фокальным контактам могут прикрепляться фибронектиновые волокна внеклеточного матрикса, образуя так называемые фибронексусы (см. ниже).

За время того же порядка (минуты) могут возникать и так называемые плотные (замыкающие) контакты, опоясывающие клетки сплошными кольцами и создающие барьеры, отгораживающие межклеточные пространства от проникновения молекул и ионов из внешней среды. Эти контакты разделяют мембрану эпителиальных и эпителиоидных клеток на два структурно и функционально различающихся участка: апикальный и базолатеральный. Они отличаются по концентрации встроенных в мембрану ионных каналов и насосов — первые сосредоточены преимущественно на апикальном участке. Латеральная подвижность компонентов мембраны (см. ниже) ограничена пределами каждого из участков. Такая компартментализация клеточной мембраны — важный компонент клеточной полярности [133].

Другой важный тип контактов эмбриональных клеток — щелевые контакты, через посредство которых из клетки в клетку могут переходить ионы и низкомолекулярные вещества. Эти контакты также могут быстро возникать или же утрачивать проводимость. Столь динамичное поведение межклеточных контактов в значительной мере основано на динамичности структуры плазматической мембраны в целом. Это проявляется как в подвижности компонентов мембраны в ее плоскости (латеральная подвижность), так и в процессах обмена мембранных компонентов с цитоплазмой (эндо- и экзоцитоз).

Латеральная подвижность

Один из методов ее изучения основан на способности многих мембранных гликопротеинов связывать своими внешними углеводными остатками особые белки растительного происхождения — лектины (например, конканавалин А, сокращенно КонА). Если связать добавляемый к клеточной культуре лектин с флуоресцирующим веществом, можно по изменению во времени картины флуоресценции на поверхности живой клетки судить о латеральной подвижности КонА-рецепторов. На поверхности нормальных клеток уже через несколько минут после добавления КонА, связанного с флуоресцентом, можно наблюдать образование обширных светящихся «шапок». Так, на поверхности лимфоцитов «шапки» образуются уже через 4 мин после добавления КонА [59].

Это явление объясняется следующим образом. Поскольку обычно используемые в данных опытах молекулы КонА двух- или

более валентны, каждая такая молекула связывает более одной молекулы рецепторного белка клеточных мембран. При этом связанные белки теряют подвижность (иммобилизуются). Таким образом, молекулы лектинов играют роль «ловушек», задерживающих случайно блуждающие молекулы белков-рецепторов. Количество молекул мембранных рецепторов, согнанных в одну такую ловушку, зависит от амплитуды их движений: если белки могут перемещаться лишь на ограниченной площади клеточной мембраны, они образуют много мелких пятен, а если они перемещаются в масштабах целой клетки, то образуют одну большую «шапку». По имеющимся оценкам [60] скорость движения рецепторов при этом порядка 10 мкм/мин. Надо, правда, иметь в виду, что иногда КонА-«шапки» не образуются не из-за низкой подвижности рецепторов, а из-за быстрого поглощения клеткой согнанных вместе рецепторов (см. ниже об эндоцитозе).

Во многих работах [61, 62] было показано, что образование КонА-«шапок» — активный процесс: он не протекает при угнетении энергетического метаболизма, а также при деполимеризации микрофиламентов под действием цитохалазина. Образование пятен, по-видимому, более пассивный процесс. А если обработать клетку с уже готовой «шапкой» колхицином, деполимеризующим микротрубочки, то довольно стабильная в других условиях шапка разрушается. Эти результаты показали, что латеральные движения мембранных белков зависят от целостности цитоскелета: для существенной латеральной подвижности необходима работа микрофиламент, а для стабилизации уже установленного распределения белков-рецепторов — наличие микротрубочек.

Механизмы приведения в движение интегральных белков клеточных мембран тем не менее ясны не до конца. Некоторые авторы допускают, что активные микрофиламенты непосредственно «тянут» эти белки. Другие [60, 63] полагают, что такая трансмембранная тяга невозможна и что интегральные белки движутся как поплавки на «волнах» мембраны, а субмембранные микрофиламенты порождают эти волны. Примерная длина такой волны — около 0,2 мкм, а скорость ее распространения — порядка 1 мкм/с [60].

На явлении «шапкообразования» основан наиболее точный метод определения латеральной подвижности как липидных, так и белковых компонентов мембраны — так называемый метод фотоотбеливания — восстановления (photo-bleaching recovery). При этом флуоресцирующую метку, связанную с мембранным белком, выжигают на малой площади сильным лучом лазера, а затем измеряют время, необходимое для восстановления свечения на «отбеленном» участке [64]. Поскольку такое восстановление возможно лишь за счет латеральных движений мембранных белков с соседних участков, его скорость может служить мерой латеральной подвижности.

В области КонА-«шапок» повышается средство клеточной мембраны к актину [67]. Известны и другие типы воздействий «шап-

кообразования» на элементы цитоскелета. Так, у лимфоцитов иммобилизации белков-рецепторов с помощью КонА способствует полимеризация микротрубочек и деполимеризации микрофиламент [65, 66]. Авторы данных работ предполагают, что клетка может существовать в двух альтернативных целостных состояниях — более «текучем» состоянии, характеризующемся активностью микрофиламент, высокой латеральной подвижностью белков-рецепторов и деполимеризацией микротрубочек, и в более стабильном состоянии, отличающемся большим количеством микротрубочек, малой латеральной подвижностью мембранных белков и низкой активностью микрофиламентарной системы.

Латеральный электрофорез интегральных компонентов клеточной мембраны и электрическая полярность клеток

Недавно было открыто, что интегральные белки мембран можно смещать в плоскости мембраны приложением внешнего электрического поля. Такое явление получило название латерального электрофореза.

К настоящему времени обнаружен латеральный электрофорез рецепторов к лектинам (в частности, КонА), ионных каналов для Na^+ , K^+ , H^+ , Cl^- и H^+ , а также Na^+ — K^+ -насосов [68—72]. Для эффективного смещения этих компонентов мембраны достаточна напряженность поля порядка 2—20 мВ на диаметр клетки. При этом ионные каналы и лектиновые рецепторы смещаются по большей части к катоду (хотя КонА-рецепторы в некоторых случаях и к аноду), а Na^+ — K^+ -насосы — всегда к аноду. Электрофорез каналов и насосов во внешнем электрическом поле может приводить к глубоким и морфогенетически значимым перестройкам зигот и эмбриональных клеток. Так, у яйцеклетки водоросли *Fucus* на катодном полюсе внешнего поля (куда перемещаются ионные каналы) образуется ризонд. Такая же сегрегация каналов и насосов происходит и в норме при поляризации яйцеклетки, в результате чего через нее течет ток порядка 5 мкА/см² [68, 74, 174].

В эпибласте куриного зародыша в норме Na^+ — K^+ -насосы расположены, как и в других эпителиях, преимущественно на базальной (внутренней) стороне, а каналы — на внешней. В результате через эпителии осуществляется перенос Na^+ внутрь, в полость зародыша. Накладывая внешнее поле напряженностью 15—30 мВ на клетку анодом наружу и катодом к базальной поверхности, в течение 60—90 мин оказалось возможным инвертировать (сместить к аноду) расположение не только ионных каналов, но и других структур: внеклеточный матрикс также начал заново отлагаться на анодной стороне, в ту же сторону сместилось клеточное ядро, а плотные контакты и ассоциированные с ними микрофиламенты заново сформировались на базальной стороне [70]. Авторы полагают, что первопричиной всех этих изменений явилась инверсия Na^+ -тока через клетки. Они указывают, что такая инверсия

наблюдается в норме в первичной бороздке куриного зародыша. Внешняя поверхность первичной бороздки оказывается заряженной положительно относительно той же поверхности эпибласта, и между ними возникает электрическое поле, регистрируемое вибрирующими электродами [75]. Аналогичные электрические поля зарегистрированы вокруг зародышей фукуса, ооцита и дробящейся яйцеклетки *Fucus*, а также у личинки *Xenopus* между областью закладки задней конечности и жабрами [68, 73, 74]. Во всех случаях «+» соответствует максимальной концентрации ионных насосов и минимальной концентрации ионных каналов, «—» — наоборот. Главную роль в возникновении полей играют изменения локальных концентраций ионных каналов, а не насосов [68].

Уже давно было известно, что во внешних электрических полях одиночные клетки движутся к катоду (гальванотаксис). Катодный гальванотаксис, в частности, показан для одиночных эмбриональных клеток нервного гребня и миобластов. Эти клетки сначала ориентируются перпендикулярно к направлению поля, а затем в таком же положении (т. е. боком) начинают двигаться к «—» [76]. Пока неясно, связан ли гальванотропизм непосредственно с электрофорезом мембранных компонентов или его следует объяснить как результат гиперполяризации обращенного к аноду конца клетки и деполяризации — обращенного к катоду. Такое подавление может подавить сборку цитоскелета на обоих концах и заставить тем самым клетку ориентироваться поперек поля [77].

Экзо-эндоцитоз и циркуляция мембранных везикул

Латеральные движения мембранных компонентов — далеко не единственное проявление динамического состояния плазматической мембраны. Уже говорилось о том, что в отсутствие подстилающего цитоскелета она механически нестабильна и отдельные участки мембраны могут отшнуровываться в виде пузырьков (везикул). Такое явление весьма распространено и носит название эндоцитоза. С другой стороны, широко представлено и обратное явление — встраивание подошедших к мембране изнутри везикул, или экзоцитоз. Особая категория структур, участвующих в экзо- и эндоцитозе, — так называемые окаймленные ямки, в состав стенок которых входит белок клатрин. Незначительных изменений конформации слагающих его субъединиц достаточно, чтобы ямка либо отшнуровалась от мембраны в качестве эндоцитозного пузырька, либо, напротив, встроилась в нее [78]. Некоторые авторы [79, 80] полагают, что окаймленные ямки — долгоживущие образования, а эндоцитозные везикулы (называемые в данном случае рецептосомами, так как в них «стекаются» путем латеральной диффузии рецепторы плазматической мембраны) многократно отшнуровываются от их дна. В любом случае экзо- и эндоцитоз требует участия актиновых микрофиламентов и, возможно, ориентируется микротрубочками. Эти процессы играют роль не

только в переносе веществ, но и в интернализации (эндоцитоз) или встраивании (экзоцитоз) участков самой плазматической мембраны, в том числе содержащих клеточные контакты.

Показано, что в ряде случаев в клетке происходит непосредственная рециркуляция одних и тех же участков мембраны: они уходят внутрь клетки в ходе эндоцитоза, временно встраиваются в лизосомы, обогащаясь при этом накопленными в лизосомах продуктами выделения, подвергаются перестройкам в аппарате Гольджи и выходят наружу в виде экзоцитозных пузырьков [79, 80]. Оборот мембранных пузырьков может происходить за 5—10 мин и даже еще быстрее¹. В большинстве клеток, по крайней мере морфогенетически активных, экзо- и эндоцитоз имеют достаточно строгую локализацию [81]. Например, в движущемся фибробласте зарегистрирован непрерывный поток мембраны от переднего полюса к заднему [79]. По-видимому, на его заднем конце идет преимущественное разрушение и эндоцитоз мембраны, а на переднем — ее встраивание (экзоцитоз). В клетках многих эмбриональных эпителиев (например, нейроэпителия), которые в ходе морфогенеза приобретают треугольные сечения, сокращение «сходящейся на нет» клеточной стенки также связано с эндоцитозом соответствующего участка мембраны. Предполагается, что и деление клеточного тела (цитотомия) связано с дифференцировкой клеточной мембраны на зоны преимущественного эндоцитоза (область формирования перетяжки между клетками) и экзоцитоза (области, расположенные под полюсами веретена клеточного деления) [82].

Эндоцитоз может приводить к повышению внутри клетки гидростатического давления, что объясняется следующим образом. При отшнуровке участка плазматической мембраны в виде пузырька встроенные в нее $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насосы начинают перекачивать ионы в полость пузырька, являющуюся как бы частью внешней среды. В результате осмотическое давление в пузырьке превышает таковое в клетке и в пузырек устремляется наружная вода. Это и приводит к возрастанию гидростатического давления в клетке. Данный процесс может иметь существенное морфогенетическое значение, которое обсуждается ниже. Есть сведения, что работа клетки в режиме возрастания гидростатического давления альтернативна микрофиламентарной сократительной активности [83, 84].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС [ВКМ]

ВКМ — это сложноструктурированный слой, расположенный над плазматической мембраной и тесно с ней связанный. В него входит ряд гликопротеинов, из которых основными являются кол-

¹ Самый быстрый процесс экзоцитоза — выброс нематоциты в стрекательных клетках гидроидных полипов. Он длится всего 3 мс. При этом экзоцитозная везикула движется с ускорением 40 000 g и максимальной скоростью 2 м/с [80a].

лагены, ламинин (входящий в состав базальной мембраны) и фибронектины; последним приписывается особо важная морфогенетическая роль. В составе ВКМ обнаружен и актин. Структурной основой ВКМ являются так называемые протеогликаны — полианионные вещества большой молекулярной массы, которые могут содержать до 95% полисахаридов, связанных с полипептидными цепями. Среди полисахаридных групп протеогликанов (эти группы обычно называют гликозаминогликаны) особенно широко распространены гиалуроновая кислота и хондроитинсульфаты. Одна из моделей структуры ВКМ представлена на рис. 17 [85].

ВКМ приписывается важная роль в определении типов клеточной дифференцировки, поддержании дифференцированного состояния клеток, а также непосредственно в морфогенезе. Измене-

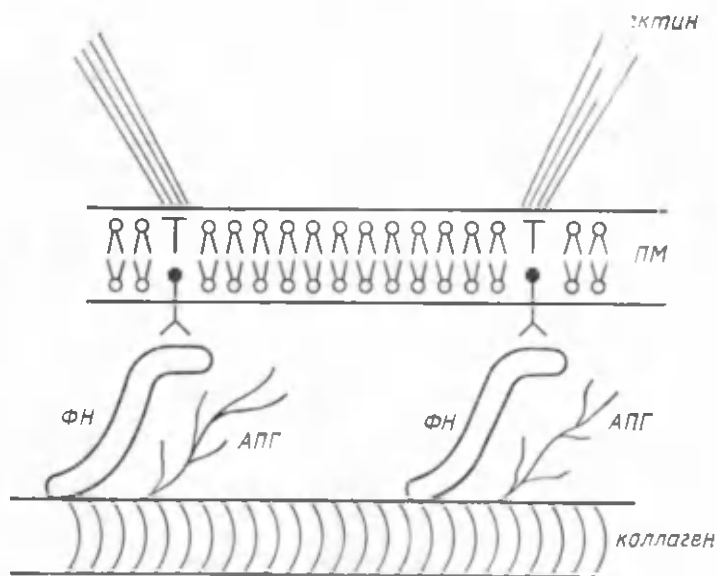


Рис. 17. Одна из моделей структуры внеклеточного матрикса (по [85] с модификациями): АПГ — агрегат протеогликана; ПМ — плазматическая мембрана; ФН — фибронектин

ние направления клеточной дифференцировки (например, при воздействии индукторов), активация морфогенетических движений нередко, если не всегда, бывают связаны с обновлением ВКМ и со сбрасыванием старого матрикса. Например, в процессе индукции нефрогенной мезенхимы разрушается так называемый интерстициальный коллаген, прослойки которого разделяли неиндуцированные мезенхимные клетки, после чего ВКМ формируется на основе другого типа коллагена [86]; клетки эпибласта куриного зародыша, иммигрирующие через первичную бороздку, сбрасы-

вают при этом свой базальный ВКМ; та часть эпибласта куриного зародыша, которая преобразуется путем первичной индукции в нейральную ткань, утрачивает образованную ламинином базальную мембрану [70, 121]; между клетками индуцированного нейроэпителия зародышей спорцевой лягушки исчезают прослойки ВКМ, окрашиваемые рутениевым красным и присутствующие в неиндуцированной эктодерме [87, 88]. Утрата ВКМ может приводить к более тесным контактным взаимодействиям между соседними клетками, а также к изменению проницаемости эпителиального слоя. На эпибласте куриного зародыша показано, что исчезновение базальной мембраны под индуцированными клетками связано с перераспределением ионных насосов: если в неиндуцированных клетках они находились преимущественно на базальной стороне клетки, то в индуцированных оказываются на их апикальной стороне [70].

На других этапах морфогенеза может происходить накопление ВКМ. Это наблюдается, например, в осевой мезодерме куриного зародыша перед сегментацией ([226], см. также гл. 4). По-видимому, для обеспечения морфогенетических взаимодействий клеток должно существовать некоторое оптимальное количество ВКМ.

В относительно рыхлых клеточных скоплениях мезенхимного типа морфогенетическая роль ВКМ особенно примечательна: она состоит в интеграции поведения разрозненных клеток путем направленной передачи механических напряжений. Об этом свидетельствуют следующие данные.

Во многих случаях удается видеть, что фибронектиновые волокна ВКМ располагаются точно параллельно внутриклеточным пучкам микрофиламент, составляя как бы их внеклеточное продолжение. Как уже говорилось, эти волокна примыкают снаружи к фокальным контактам [28, 89]. По-видимому, такой ориентированный ВКМ может эффективно и на больших (по сравнению с клеточными размерами) расстояниях векторизовать движения клеток, передавая от одной клетки к другой «информацию» о направлении их движения. Такой вывод следует из опытов Харриса с соавторами [90] по культивированию различных клеток мезенхимного происхождения на искусственной коллагеновой подстилке, как бы имитирующей ВКМ. Эта подстилка обладает свойством растягиваться под действием усилий ползущих по ней клеток, причем по линиям натяжения образуются бороздки. Возникающие натяжения искусственного коллагенового матрикса ориентируют движения все новых клеток, так что образуются все более мощные клеточные потоки. Этим, однако, дело не ограничивается: клеточные потоки самопроизвольно расщепляются на отдельные клеточные скопления. Данное явление — пример самоорганизации на основе близкодействующих механических сил клеточного сцепления и далекодействующих сил натяжения. Оно наглядно демонстрирует, что ВКМ может относительно простыми механическими средствами способствовать организации морфогенеза. Соответствующая математическая модель рассматривается в гл. 3.

ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ ЦИТОСКЕЛЕТА. ЦИТОСКЕЛЕТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Кроме микрофиламент и микротрубочек к цитоскелету принято относить так называемые промежуточные филаменты толщиной около 10 нм. Их расположение в клетках, как правило, точно повторяет расположение микротрубочек. Считается, что промежуточные филаменты несут опорно-механические функции.

Большой интерес вызвало сообщение о выявлении в цитоплазме различных клеток тончайшей сети (3—6 нм) микротрабекул, взаимосвязывающих микрофиламенты, промежуточные филаменты, цистерны эндоплазматического ретикулума и плазматическую мембрану [36]. Этой сети приписывают функции координатора поведения всех перечисленных структур, а также участие в движениях внутриклеточных частиц (например, пигментных гранул). Интересно, что микротрабекулярная сеть нуждается для своего существования в непрерывном притоке энергии и быстро разрушается при понижении температуры и действии ингибиторов углеводного обмена [91]. Хотя в последнее время были высказаны сомнения в реальности микротрабекулярной сети, по-видимому, все же какой-то высоколабильный богатый белком тонковолокнистый компонент в цитоплазме присутствует.

Накапливаются важные данные о связи элементов цитоскелета с энергетическим метаболизмом. Обнаружено, что гликолитические ферменты тесно связаны с микрофиламентами, образуя своеобразные «шубы» вокруг F-актина [92]. С другой стороны, требуется энергия для поддержания самой структуры микрофиламент: они быстро разрушаются под действием ингибиторов энергетического обмена [93]. Таким образом, подтверждается предположения об энергетической неравновесности субмикроскопических структур цитоплазмы, выдвинутые А. Г. Гурвичем и Э. С. Бауэром еще в 1930-х гг.

Первостепенный интерес, особенно для понимания механизмов цитодифференцировки, имеют данные о связях между цитоскелетом и аппаратом белкового синтеза (полирибосомами). Помимо уже упоминавшихся данных о связях микротрабекул с рибосомами есть указания на ассоциацию полирибосом через посредство мРНК с микрофиламентами [94, 95]. Возможно, что мРНК или белки рибосом непосредственно связаны с молекулами миозина и уже эти последние — с актином микрофиламент [82]. В последней работе предполагается, что такая связь способствует как синтетической активности полисом, так и целостности и функциональной активности микрофиламент. Пока что в пользу этого предположения существуют лишь косвенные доводы: в некоторых типах эмбриональных клеток цитохалазин В (вызывающий, как уже говорилось, деградацию микрофиламент) подавляет синтез белка [96], а пуромицин (ингибитор белкового синтеза, деградирующий полисомы) подавляет двигательную активность клеток. В то же время другой ингибитор белкового синтеза, циклогексими-

мид, который стабилизирует полисомы, на двигательную активность существенно не влияет [82]. Таким образом, получается, что для функционирования микрофиламент требуется не синтез белка как таковой, а целостность полисом, которые в таком случае следует считать одним из элементов цитоскелета.

Дальнейшее изучение связи цитоскелета с белоксинтезирующей системой важно еще и потому, что оно должно прояснить пока еще непонятные, но достоверные и очень важные данные о влиянии формы клеток (степени их распластанности, поляризации или округления) на протекающие в них синтетические процессы. Таких данных накоплено уже довольно много. Л. Э. Завалишина и др. [97] показали, что так называемая контактная поляризация клеток (см. ниже) быстро (за 10—15 мин) приводит к повышению в них интенсивности белкового синтеза примерно вдвое и к быстрому транспорту синтезированных белков в клеточные ядра. Клоны эритроидных клеток, гибридизированных с фибробластами, резко различаются по своей способности синтезировать гемоглобин в зависимости от того, распластаны ли они по субстрату как фибробласты или же находятся в суспензии и имеют шаровидную форму. В первом случае они даже не имели глобиновой мРНК, во втором — синтезировали гемоглобин на уровне обычных эритроидных клеток. Между тем их геном был в обоих случаях одинаков [98].

Аналогичные данные получены для других типов клеток [99—103]. Например, фибробласты эффективно синтезируют коллаген лишь в распластанном состоянии [99]; хондроциты, находясь в суспензии, синтезируют преимущественно протеогликаны, а в распластанном состоянии — фибронектины [101].

Сюда же примыкают данные о влиянии распластанности и растяжения клеток на синтез в них ДНК и в конечном счете на митотическую активность. Имеются данные, что растяжение клеток стимулирует синтез в них ДНК [104]. Предложена модель этого процесса, предполагающая, что разрыв исходно растянутого «каркаса» клетки (цитоскелета либо ВКМ) вызывает кооперативную перестройку структуры плазматической мембраны в сторону ее большей текучести [4]. В злокачественных клетках, где такая кооперативность отсутствует, зависимость синтетической активности от формы и степени распластанности выражена значительно слабее [105].

Не менее важны для понимания отношений между морфогенезом и клеточной дифференцировкой данные о зависимости специфических синтезов от структуры ткани. Так, А. Москона [106] показал, что один из специфических ферментов тканей глазных зачатков — глутаминсинтетаза — синтезируется только при наличии нормальных «гистотипических» межклеточных контактов и не образуется в одиночных клетках той же ткани. В работах Г. И. Абелева с сотрудниками выявлена тесная связь между положением клеток в гистологических структурах печени и синтезируемыми в них белками. Например, в мембране интактных клеток,

окружающих желчные протоки, выявляется мембранный антиген I; при нарушениях нормальной структуры печени он исчезает, но начинает выявляться характерный для эмбриональных и регенерирующих тканей белок α -фетопротейн. Распределение интенсивностей синтезов по тканям тесно коррелирует с ходом их развития [107].

Все описанные явления показывают, что форма клеток и характер их контактов, а значит, и целостная структура ткани оказывают весьма существенное, а в ряде случаев и определяющее влияние на спектр синтезируемых клетками белков. Следовательно, морфогенез тканей может оказаться звеном, определяющим их последующую клеточную дифференцировку. Этот вывод имеет общебиологическую важность, так как он показывает, что, изучая механизмы собственно морфогенеза, мы можем надеяться понять также и принципы регуляции клеточных дифференцировок. О реальных механизмах связей между морфогенезом и дифференцировкой пока известно еще очень мало. Однако очевидно, что речь должна идти о каких-то влияниях на клеточный геном, исходящих от мембраны клетки и внеклеточного матрикса и передающихся через структуру цитоскелета [108]. Самый трудный вопрос состоит в том, как общие и малоспецифические цитоскелетные перестройки воздействуют на специфические (химически комплементарные) реакции клеточного генома. Данный вопрос — разновидность более общего: могут ли неспецифические свойства целой системы влиять на микроскопически точные особенности ее поведения? В самоорганизующихся системах с кооперативным поведением такие влияния не только возможны, но и необходимы: именно такими свойствами обладает параметрическое управление. Этот вывод должен стимулировать поиски конкретных путей участия ЦСМП в регуляции генетической экспрессии.

ИНТЕГРАЦИЯ ЦСМП В ПРЕДЕЛАХ ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТОК И В КЛЕТОЧНЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

Как интегрируется и приводит к целостным формам клеточного поведения весь тот сложнейший набор структурных превращений элементов цитоскелета и клеточной мембраны, который мы вкратце рассмотрели? В настоящее время можно дать лишь общие наброски основных механизмов, участвующих в этих регуляциях. Интеграции функций цитоскелета способствует прежде всего то, что его основные регуляторы немногочисленные и совпадают с таковыми всех внутриклеточных биохимических процессов. Эти регуляторы — не раз уже упоминавшийся нами Ca^{2+} , а также циклические мононуклеотиды (цАМФ и цГМФ).

Непосредственной мишенью действия Ca^{2+} помимо уже названных выше актинсвязывающих белков (тропонина С, гельзолина и ряда других) является белок кальмодулин. При связывании Ca^{2+} он изменяет свою конформацию и приобретает способность активировать протеинкиназы — ферменты, фосфорилирую-

шие ряд других белков, в частности цитоскелетных. Таким путем фосфорилируется, например, протеинкиназа легких цепей молекул миозина, что стимулирует АТФазную активность миозина и сокращение актомиозиновых комплексов.

цАМФ также активирует протеинкиназы, но цАМФ- и кальмодулинзависимые реакции нередко антагонистичны. Например, цАМФзависимая протеинкиназа ингибирует только что упоминавшуюся реакцию фосфорилирования протеинкиназы легких цепей миозина. Другой пример: цАМФзависимая протеинкиназа способствует полимеризации микротрубочек, а Ca^{2+} -активированный кальмодулин вызывает их деполимеризацию.

Важно отметить, что регуляция концентрации как внутриклеточного Ca^{2+} , так и цАМФ в решающей степени определяется процессами, протекающими в клеточных мембранах. Именно в них локализованы первичные белки-рецепторы, воспринимающие внешние «+» или «—» сигналы, особые белки-преобразователи этих сигналов и ферменты синтеза и расщепления цАМФ. В мембране же расположены основные компоненты так называемой инозитидной системы, управляющей выходом Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Кроме того, на структуру и функции цитоскелета влияют (либо через Ca^{2+} , либо непосредственно) изменения $[Na^+]$, $[H^+]$ и других ионов, регулируемые также мембранными процессами. На *Physarum* прямо показано, что растяжение цитоплазматических нитей повышает Ca^{2+} [134]. Все это показывает, что самые различные, в том числе механические воздействия на клеточные мембраны должны существенно влиять на активность цитоскелета.

Несомненно также, что кинетика всех этих процессов существенно нелинейна и прошита «+» и «—» обратными связями. Установлено, например, что поступление в клетку извне даже незначительного количества Ca^{2+} автокаталитически стимулирует высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо [134]. Это уже априори позволяет ожидать, что ЦСМП организованы в виде автоколебаний и автоволн. Рассмотрим те, пока еще немногочисленные экспериментальные данные и теоретические модели, которые существуют в этой области.

Колебательные процессы и автоволны с восстановлением в морфогенезе

Ранее всего описанный и в некоторых отношениях лучше всего изученный колебательный процесс в морфогенезе — это импульсное (период ~5 мин) выделение цАМФ (у *Dictyostelium discoideum*) или других веществ-аттрактантов (у *D. minutum* — фолиевой кислоты) отдельными амeboидными клетками слизистых грибов *Acrasiales* [110]. Восприняв повышение концентрации аттрактанта, близлежащие клетки продвигаются в направлении источника его выделения и сами выделяют тот же аттрактант. Таким образом, по среде, заполненной миксамебами, распространяются ав-

товоловые эстафеты выделения аттрактанта (со скоростью около 40 мкм/мин). Эти волны выполняют различные морфогенетические функции. Когда в среде присутствуют изолированные миксамебы, агрегирующие в многоклеточный псевдоплазмодий, волны способствуют концентрации амёб в отдельные центры агрегации; когда из скопления миксамеб уже возник псевдоплазмодий, то центром автономных импульсов выделения аттрактанта становится его верхушка. Предполагается, что на этой стадии она привлекает к себе, путем такого же хемотаксиса, как и в период агрегации, преимущественно предстеблевые клетки (затем образующие ножку плодового тела). Вследствие этого они отсортировываются от других — предспоровых клеток. Таким образом, устанавливается пространственная структура будущего плодового тела [111].

У истинных миксомицетов *Physarum* колебательные режимы проявляются в периодических (с частотой 1—3 мин⁻¹) изменениях направления течения эндоплазмы по каналам, пронизывающим плазмодий. Волновые режимы разнообразны и проявляются, например, в волнообразных утолщениях передней стенки плазмодия, распространяющихся со скоростью 5—30 мкм/с (иногда эти волны циркулируют по замкнутому контуру), в почти синхронной пульсации сети цитоплазматических тяжей, в распространении по тяжам перистальтических сокращений и т. п. [112]. Непременным компонентом и «элементарными ячейками» колебательно-волновых систем *Physarum* являются актомиозиновые комплексы, связанные между собой вязкоупругой цитоплазмой. По-видимому, именно механические напряжения, передающиеся по тяжам цитоплазмы, синхронизируют колебания отдельных осцилляторов. При этом в зависимости от приложенных механических сил происходят быстрые трансформации актина: при наличии достаточных сил натяжения идет сборка микрофиламент, в отсутствие таких сил — их разборка. Процесс сборки—разборки может протекать в течение нескольких секунд.

Колебания околочасовых периодов, сопровождающиеся круговыми или распространяющимися в анимально-вегетативном направлении волнами, описаны на яйцеклетках рыб и амфибий (см. гл. 4). Вероятно, они также связаны с активностью субкортикальных актиновых систем. Недавно на яйцеклетках амфибий описана сократительная система необычной природы — возбуждаемая ионами Ca²⁺, но нечувствительная к цитохалазину В [113]. Природа ее пока неизвестна.

Наиболее близкое отношение к морфогенезу имеют ростовые пульсации (РП) — периодические изменения линейных размеров и формы зачатков, зарегистрированные к настоящему времени у многих животных и даже растительных зачатков: губок, кишечнополостных, зародышей рыб и птиц и у растущих бурых и красных водорослей [114, 115]. Все названные РП характеризуются периодами в несколько минут, а если они развернуты в пространстве, то соответствующие волны также имеют скорости одного порядка: несколько десятков микрон в минуту при температуре

15—20°C (зарегистрированные в курином бластодиске периодические волны клеточных сокращений, исходящие из какого-либо центра, например из гензеновского узелка, имеют скорость порядка 200 мкм/мин при 37°C [116]. Если принять, что температурный коэффициент $Q_{10}=2,5$, то эта величина оказывается того же порядка, что и предыдущие). Чем можно объяснить столь сходные между собой и относительно низкие скорости проведения большинства автоволн в развивающихся системах, если известно, что по эмбриональным тканям, при наличии высокопроницаемых контактов, могут распространяться и гораздо более быстрые электрические сигналы? Можно предположить, что относительная медленность проведения выполняет важную морфогенетическую функцию: она обеспечивает возникновение пространственно-гетерохронных клеточных разверток, т. е. таких (возможно, периодических) конфигураций клеточных пластов, где каждая следующая (по ходу волны) клетка существенно отличается от предыдущей по своему внутреннему состоянию, форме, ориентации и т. п. Понятно, что для этого скорости проведения волны не должны существенно превышать скорости внутриклеточных перестроек. При более высоких скоростях проведения клетки перестраивались бы практически синхронно и разверток не возникало бы. Позже мы убедимся на ряде примеров, что именно пространственные развертки, возникающие как следы волны, являются, по-видимому, одним из основных средств установления однозначных связей между положением клетки и ее поведением и, следовательно, протекания закономерного морфогенеза. Мы еще вернемся к обсуждению этих вопросов на примере аperiodических распространяющихся процессов. Рассмотрим более подробно морфогенетические функции и клеточные механизмы РП у гидроидных полипов [117—119].

Морфологически РП проявляются у них в периодических изменениях угла ориентации верхушечных клеток экто- и энтодермы относительно оси побега и одновременно формы этих клеток. Клетки то поворачиваются в направлении, перпендикулярном оси побега, и при этом расширяются, то возвращаются к исходной косой ориентации, внешним полюсом вверх (рис. 18, А—Г). На первой фазе (фаза подъема, рис. 18, А—В) зачаток удлиняется и несколько расширяется из-за возросшего механического давления повернутых и расширенных клеток на мягкую оболочку верхушки побега — перисарк (новые порции перисарка все время секретированы на верхушке побега, а в проксимальном направлении он постепенно застывает). На второй фазе (фаза спада, рис. 18, Г) механическое давление падает и зачаток вновь укорачивается, но часть достигнутого прироста все же сохраняется, так как фиксируется успевшим несколько затвердеть верхушечным перисарком. В фазе подъема клетки эктодермы закреплены своими внешними концами на внутренней поверхности перисарка, тогда как внутренние концы клеток продвигаются вверх. В фазе спуска внутренние концы клеток опускаются, а внешние быстро

(со скоростью порядка 10 мкм/с) проскальзывают по внутренней стороне перисарки вверх, так что клетки меняют точку фиксации на перисарке (рис. 18, Г). Таким образом, в ходе последовательных РП зачаток растет, а также закономерно изменяет свою форму. Более детально морфогенетические результаты РП будут рассмотрены в гл. 6.

Фаза спада во всех верхушечных клетках побега осуществляется практически синхронно (с расхождением в несколько секунд),

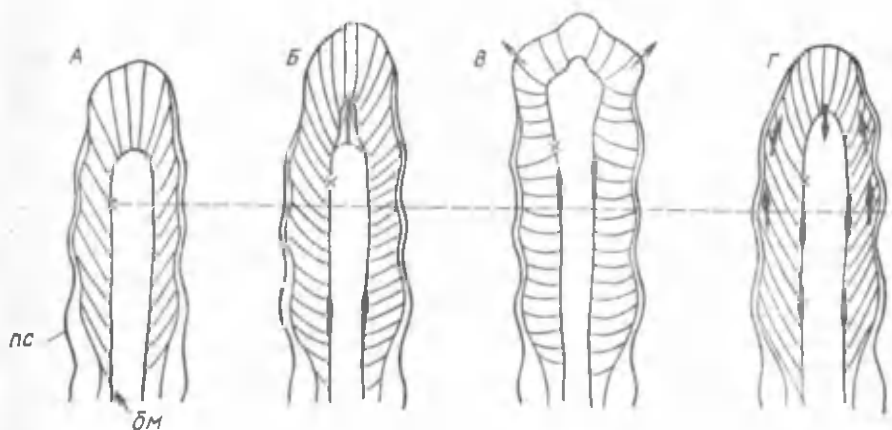


Рис. 18. Схема клеточных механизмов ростовых пульсаций (РП) у гидроидных полипов на примере *Obelia*. Изображены только эктодерма верхушки побега, базальная мембрана (бм) и перисарка (пс). Крестиком помечен внутренний конец одной и той же клетки; стрелками — продвижение базальной мембраны, верхушки побега и внешних концов эктодермальных клеток

а более медленная фаза подъема — с заметной асинхронностью, причем в большинстве исследованных случаев проксимальные клетки входят в фазу поворота раньше дистальных. Иногда (примерно в половине случаев) удается наблюдать достаточно плавную волну вхождения клеток в поперечные повороты, распространяющуюся проксимо-дистально со скоростью от 30 до 90 мкм/мин. Наблюдаются, однако, и случаи разрывов, блокирования, а также полной инверсии волны. Но такие отклонения мало отражаются на росте и морфогенезе целого побега. Именно на фазе подъема появляются клеточные развертки, которые предопределяют форму зачатка, возникающую позже в результате многократных клеточных сокращений (см. подробнее гл. 4).

Обобщая, можно сказать, что автоколебания типа РП и сопровождающие их автоволны достаточно часто встречаются в морфогенезе и могут рассматриваться как одна из основных форм интеграции ЦСМП в многоклеточных зачатках. Обсудим некоторые конкретные модели этих процессов. В работе [120] автор исходит

из допущения, что внутриклеточная цАМФ активирует работу Ca^{2+} -насоса плазматической мембраны, понижая тем самым внутриклеточный $[\text{Ca}^{2+}]$, тогда как Ca^{2+} стимулирует активность аденилатциклазы, повышая $[\text{цАМФ}]$. Возникает характерная для автоколебаний «+ , —» обратная связь:



В такой системе при определенных значениях параметров могут возникать колебания концентраций обоих компонентов, а при введении диффузионной составляющей — автоволны $[\text{Ca}^{2+}]$. Колебания и волны $[\text{Ca}^{2+}]$ могут влиять на процессы с участием актина и тем самым периодически изменять форму клетки.

Приведенная схема, однако, слишком проста и не учитывает многих компонентов, регулирующих ЦСМП. Кроме того, она не отражает того, что именно многоклеточность, судя по всему, способствует упорядоченным осцилляциям. В этой связи большой интерес представляет модель К. Стерна [121], необходимыми звеньями которой являются многоклеточность и поляриность отдельных клеток.

Модель Стерна предназначена для интерпретации клеточных пульсаций в бластодиске птиц, но может быть приложена и к другим типам пульсаций в многоклеточных зачатках. Главное рабочее звено модели, постулируемое автором, — ток ионов Na^+ через поляризованные клетки эпибласта в апикобазальном направлении и через межклеточные пространства — в обратном направлении (рис. 19).

На начальной фазе процесса ионы Na^+ движутся преимущественно в апикобазальном направлении, так как ионные каналы расположены по большей части на апикальной стороне клеток, а ионные насосы ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФаза) — на базальной стороне (рис. 19, А). Перекачиваемые в базальном направлении ионы Na^+ накапливаются в полости ограниченного объема, расположенной под эктобластом; наличие такой полости — неперенное условие пульсаций по схеме Стерна. Вместе с Na^+ благодаря повышению осмотического давления в той же полости накапливается вода.

Подъем осмотического и гидростатического давления в полости приводит к выключению $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насосов, из-за чего входящий в клетку через апикальные каналы Na^+ начинает накапливаться в цитоплазме. Независимо было показано, что возрастание $[\text{Na}^+]_{\text{цит}}$ ведет к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо, что в свою очередь вызывает сокращение пучков микрофиламент, расположенных под апикальной поверхностью клетки. Клетки сокращаются, вследствие чего открываются межклеточные пространства (разрываются плотные контакты под апикальными клеточными поверхностями; рис. 19, Б). Через появившиеся межклеточные щели Na^+ и вода выходят из полости наружу, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насосы снова

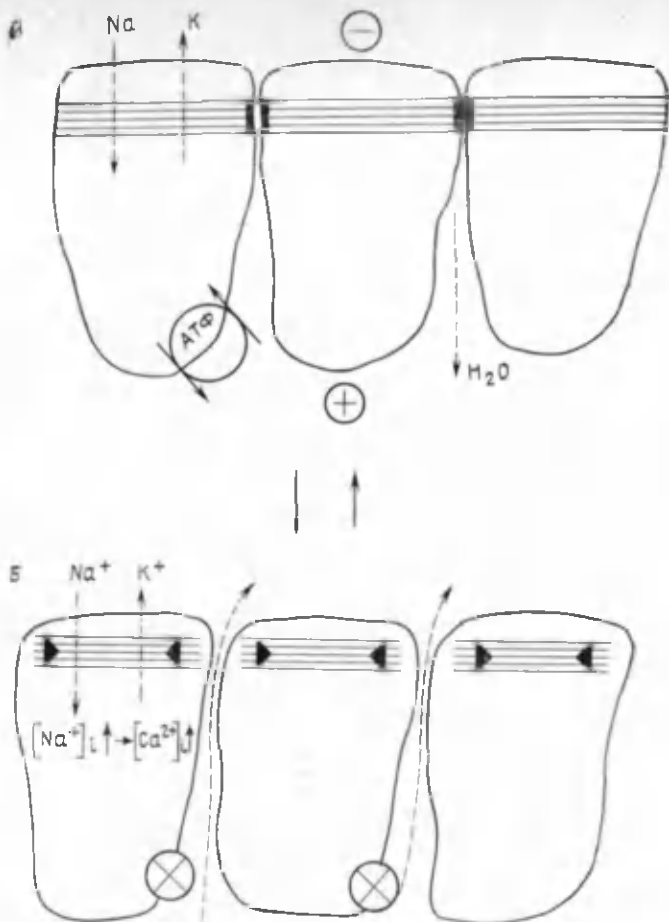


Рис. 19. Модель автоколебаний в эпибласте куриного зародыша:
 $[Na^+]_i$ и $[Ca^{2+}]_i$ — внутриклеточные концентрации Na^+ и Ca^{2+} . Стрелка вверх — их рост. Кружок с буквами Na^+ , K^+ -АТФаза — активная, перечеркнутый кружок — неактивная Na^+ , K^+ -АТФаза. Другие объяснения в тексте (по [121] с модификациями)

начинают работать, $[Na^+]_{цит}$ падает и система возвращается к начальному состоянию. Таким образом, контур «+, —» взаимодействий в схеме Стерна выглядит так:



Но важно подчеркнуть, что неизменными звеньями данной схемы являются, во-первых, механическая работа микрофиламент и,

во-вторых, особенности многоклеточной морфологии объекта — наличие замкнутой полости.

Распространение колебаний волной от клетки к клетке Стерн объясняет тем, что сокращение микрофиламент одной клетки приводит, перед разрывом контактов к растяжению следующей клетки. Автор ссылается на работу [122], где постулируется, что пассивное растяжение каждой последующей клетки вызывает ее активную сократительную реакцию, растягивающую следующую клетку и т. д. Далее Стерн допускает, что по ходу подобных колебаний часть $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насосов необратимо переходит с базальной стороны клеток на апикальную, а это приводит к извращению направления Na^+ -тока. Подобный базиапикальный Na^+ -ток характерен, как уже говорилось выше, для первичной бороздки куриного зародыша и индуцированных тканей (например, нейроэктодермы куриного зародыша).

Хотя схема Стерна является во многом спекулятивной и лишь некоторые ее моменты имеют экспериментальное подтверждение, в качестве рабочей гипотезы она ценна. Судя по имеющимся данным, схема РП у гидроидных полипов в ряде отношений может быть к ней близка. Изложим известные на этот счет факты и их интерпретацию [119, 123].

В фазе подъема РП гидрополипов в эктодермальных клетках верхушек побегов сильно возрастает число вакуолей, по меньшей мере часть которых возникает путем отшнуровки от впячиваний наружной клеточной мембраны. Объем клеток при этом увеличивается, очевидно, за счет поступления воды в вакуоли. Наблюдаемый в этой фазе поворот клеток в сторону поперечной ориентации можно считать прямым следствием повышения в них гидростатического давления. Действительно (рис. 20, А), сумма сил упругого противодействия клеточной мембраны этому расporу около острого угла α больше таковой около тупого угла β . Поэтому исходно скошенная клетка будет спрямляться (рис. 20, Б). Направление ее смещения будет при этом зависеть от того, какая стенка клетки прочнее закреплена — внешняя или внутренняя. Наблюдения показывают, что в данной фазе прочно скреплена с перисарком и служит опорой внешняя стенка, тогда как линия внутренних клеточных стенок может смещаться, вытягивая на себе базальную мембрану далеко снизу. Это смещение и показано вертикальными стрелками на рис. 20, А. В фазе спада (рис. 20, В) вакуоли сливаются в узкие каналы, вытянутые вдоль осей клеток и открывающиеся в межклеточные щели или под перисарк. По ним выходит из клеток вода и выбрасывается часть вакуолей, гидростатическое давление в клетке падает, и она вновь приобретает косую ориентацию. На этой же фазе вдоль клеточных осей формируются микрофиламентарные пучки, которые, возможно, и осуществляют проскальзывание вверх внешних «носиков» клеток. Этот процесс может быть аналогичен описанному выше «толканию» таким же пучком переднего края фибробласта.

Установлено, что $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ возрастает в фазе спада и пони-

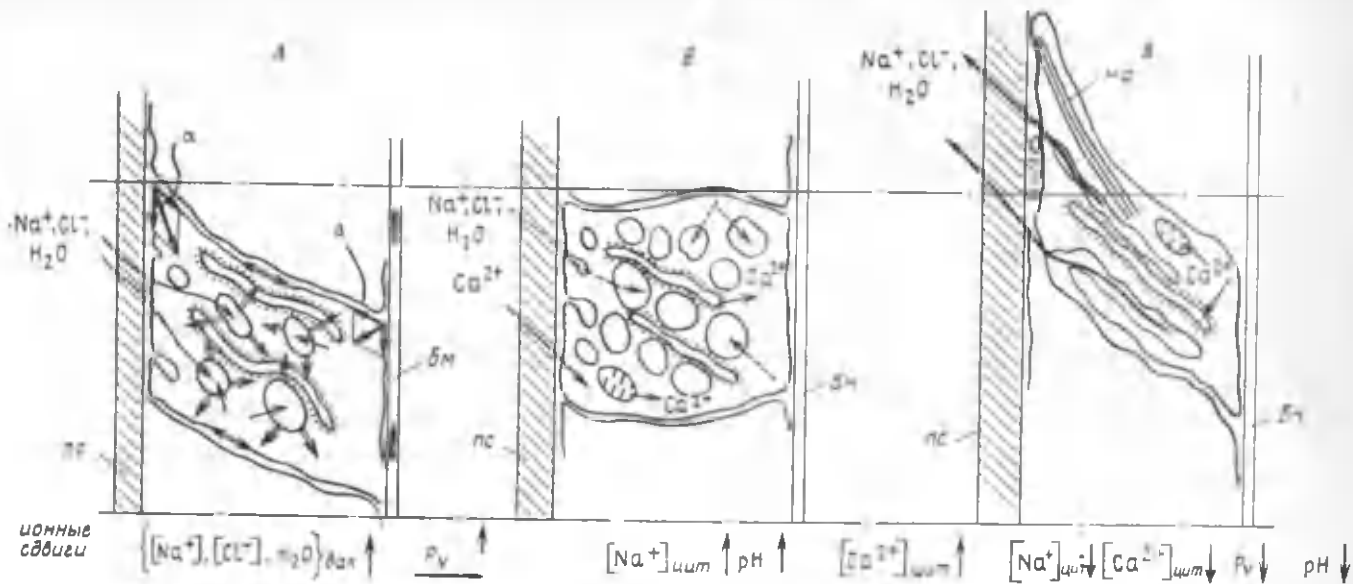


Рис. 20. Схема ионно-осмотической регуляции ростовых пульсаций у гидроидных полипов: А—Б — переход в фазу подъема, Б—В — возвращение в фазу спада. Сплошные одинарные стрелки обозначают движения воды и ионов, пунктирные стрелки на Б — замедление этих движений, двойные стрелки на А — силы гидростатического давления воды в вакуолях (P_v) и растяжения клеточной мембраны, жирные стрелки в углах — компенсирующие их силы упругого сопротивления мембраны. Указаны ионные сдвиги, сопровождающие различные фазы; бм — базальная мембрана, мф — пучок микрофиламент, пс — перисарк

жается в фазе подъема. Это согласуется с тем, что Ca^{2+} -ионофор, открывающий доступ Ca^{2+} из наружной среды внутрь клеток, переводит их в фазу спада, а блокатор Ca^{2+} -каналов плазматической мембраны, напротив, задерживает их в фазе подъема с избыточной вакуолизацией. С другой стороны, ингибиторы Na^+ , Cl^- -транспорта препятствуют накоплению и раздуванию вакуолей. Эти данные наряду с некоторыми другими позволяют предложить следующую предварительную схему ионной регуляции РП гидрополипов.

При отшнуровке вакуолей от плазматической мембраны благодаря работе встроенных в их стенки Na^+ , K^+ -насосов Na^+ , а также сопряженно с ним Cl^- перекачиваются внутрь вакуолей. Из-за этого туда же по осмотическому градиенту входит вода и вакуоли набухают (рис. 20, А). Согласно схеме Стерна, начиная с некоторого момента повышение Na^+ в вакуолях приведет к инактивации Na , K^+ -насосов и вследствие этого к повышению $[\text{Na}^+]_{\text{цит}}$ (рис. 20, Б). По той же схеме повышение $[\text{Na}^+]_{\text{цит}}$ ведет к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо, что в свою очередь активирует актинзависимые сократительные процессы, способствующие слиянию вакуолей и выталкиванию из них воды, а также единственному за весь цикл активному движению клетки — дистальному проскальзыванию ее внешнего конца. Иными словами, возникает фаза спада, при которой, как говорилось выше, и повышается $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$.

Таким образом, первичный регуляционный контур РП гидрополипов может быть основан на «+», «—» взаимодействиях потоков Na^+ и Ca^{2+} примерно по схеме Стерна. Можно думать, однако, что в целых зачатках должен существовать и более высокий интегрирующий регуляционный уровень: иначе трудно понять, почему в течение длительного времени не очень точно синхронизированные колебания отдельных клеток тем не менее не расходятся по фазам полностью. Подобный интегрирующий сигнал может быть связан, например, с растяжением наружных клеточных мембран вытягивающимся зачатком к концу фазы подъема: некоторое предельное растяжение может служить сигналом для сборки пучков микрофиламент и дистальному проскальзыванию, т. е. для фазы спада.

В заключение заметим, что автоколебательные процессы в развивающихся системах лишь только начинают изучаться, и в этой области можно ждать новых интереснейших результатов.

Апериодические автоволны [волны клеточных переключений] в морфогенезе

Еще большее значение, чем описанные выше периодические автоволны с восстановлением, имеют в морфогенезе аperiодические распространяющиеся фронты клеточных переключений. Ввиду необратимости морфогенеза в целом наличие таких переключений кажется вполне естественным. Математически такие волны

описываются, как мы знаем, однокомпонентными уравнениями типа (8). На первый взгляд кажется, что такие волны не могут иметь существенного морфогенетического значения, поскольку они не создают пространственной разметки. В дальнейшем (гл. 3) мы покажем, однако, что при наличии обратных связей с упругими натяжениями аperiодические волны не только могут порождать морфологическую разметку, но и являются, по-видимому, одним из главных ее источников.

Наиболее важная для морфогенеза и широко распространенная автоволна — это волна контактной поляризации клеток (КПК), состоящая в «передаче» как чисто морфологической (измеряемой отношением длинной и короткой клеточной оси), так и более тонкой, структурной поляризации от одной контактирующей клетки к другой. Мы рассмотрим сначала КПК на чисто морфологическом уровне, а затем коснемся ее структурных компонент и возможных регуляционных схем.

Морфологически КПК проявляется в возникновении из неполяризованных клеток (отношение осей близко к 1) сплошных сомкнутых групп поляризованных клеток (отношение осей, как правило, больше 2:1). Рост таких групп, начиная от небольших пучков в 2—3 поляризованные клетки и вплоть до областей из нескольких десятков клеток, можно наблюдать в самых различных морфогенетически активных тканях: в области гастрულიонного впячивания, в нейроэктодерме, осевой мезодерме, при образовании плакод органов чувств и в других случаях [33, 124—127].

Сплошные зоны поляризованных клеток, расширяющиеся и иногда сливающиеся по мере развития, наблюдаются также в зародышах кишечнополостных в процессе деламинации и в зародышах иглокожих перед началом гастрულიации [128]. Аналогичные явления описаны в культурах тканей (контактно-индуцированное клеточное распластывание [129]) и в естественных или искусственно образованных группировках бластомеров ранних зародышей млекопитающих [130, 131], о чем еще будет ниже идти речь. Таким образом, процессы типа КПК можно считать универсальным явлением. Рассмотрим подробнее морфологические аспекты и кинетику КПК на примере эмбриональных тканей амфибий.

Клетки могут поляризоваться как вдоль направления волны КПК (продольная, или потоковая, КПК — рис. 21, А), так поперек или под острым углом к ней (соответственно поперечная, или пластовая, — рис. 21, Б и «косая» КПК — рис. 21, В). Тип КПК зависит более всего от морфологии тканей. Продольная КПК наблюдается в тканях мезодермального типа. Она приводит к образованию длинных и относительно узких полос растянутых клеток, пересекающих клеточные пласты (так называемые кросслинии, см. ниже).

Поперечная КПК наблюдается в мезодермальных клеточных массах и в эпителиальных и эпителиоидных пластах. Лишь в относительно редких случаях направление клеточной поляризации

более или менее строго поперечно направлению волны КПК. Чаще, особенно в эпителиальных пластах, поляризующиеся клетки сужают один из своих концов (обычно он является внешним и называется апикальным) и расширяют другой конец. Типичный пример — образование клеток колбовидного типа при гастрюля-

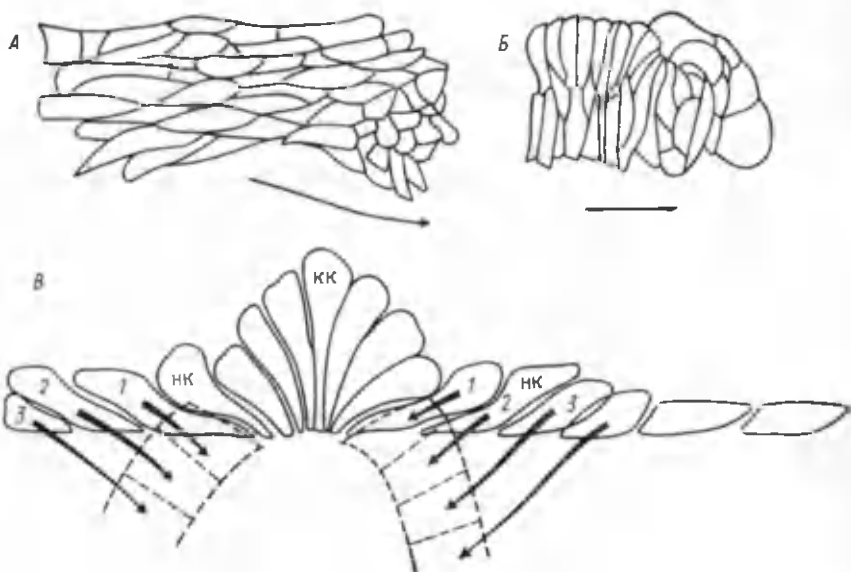


Рис. 21. Типы контактной поляризации эмбриональных клеток амфибий: А — продольная (потоковая), Б — поперечная, В — косая поляризация (натекание клеток). Стрелки на А, Б показывают направление движения волн поляризации. Пунктирные контуры на В — расположение клеток 1, 2, 3 после их приближения к изодиаметрической форме. Стрелки связывают начальные и конечные положения клеток; кк — колбовидные клетки, нк — натекающие клетки

ционных и нейруляционных втячиваниях. Ярким проявлением КПК является тот факт, что колбовидные клетки практически никогда не образуются поодиночке, но всегда «пачками», причем наиболее крупная колбовидная клетка находится посередине. С флангов такая группа неизбежно оказывается окруженной растянуто-скошенными клетками, и дальнейшая КПК оказывается косой (рис. 21, В). В только что формирующихся активно растущих втячиваниях наклон боковых клеток не уменьшается постепенно по мере удаления от центра «пачки» (что можно было бы ожидать при чисто пассивном их растяжении), а на некотором протяжении даже нарастает. Создается впечатление как бы «натекания» каждой следующей более периферической клетки на более центральную. Электронно-микроскопические наблюдения показывают, что на самом деле происходит не натекание одной

клетки на поверхность другой, а скорее «подтекание» — формирование узких подповерхностных «носиков», содержащих большое количество микротрубочек и микрофиламент и связанных с более центральной клеткой специализированными контактами, в том числе щелевыми [33]. Образование таких сложно организованных «носиков» (за время не более нескольких минут) еще раз подчеркивает активный характер натекания клеток.

Зона натекания включает в себя от двух-трех клеток до нескольких десятков. Центральный пучок колбовидных клеток вместе с окружающими его зонами натекания образует веерообразные клеточные структуры («клеточные веера»). Они весьма характерны для начальных стадий изгибов эмбриональных клеточных пластов, а также для ранних закладок мезодермальных сомитов (гл. 4).

Клеточные веера представляют собой типичные гетерохронные пространственные развертки, о морфогенетической роли которых мы говорили выше. В дальнейшем мы увидим (гл. 4), что подобные развертки играют решающую роль в таких важнейших морфопроцессах, как гастрюляция, нейруляция и др. Подобно рассмотренным выше автоволнам возникновение «клеточных вееров» основано на сравнительно низкой скорости КПК. Она составляет величины порядка 3—8 мкм/мин для эмбриональных тканей амфибий на стадии гастрюлы и возрастает, но не более чем на порядок в эксплантатах, вырезанных из тканей нейрулы — ранней хвостовой почки [33, 88].

КПК можно рассматривать как индуцированный (соседством уже поляризованной клетки) переход данной клетки из устойчиво неполяризованного в устойчиво поляризованное состояние. Вывод о наличии двух таких устойчивых состояний, разделенных неустойчивостью, сделан на основании анализа кривых распределения клеток по степени их поляризации (отношения P продольной и поперечной осей клеток). Если «запустить» КПК в исходно неполяризованной ткани (путем ее эксплантации или иного сброса тангенциальных натяжений), то уже через несколько десятков минут исходно одновершинная кривая распределения P станет отчетливо двухвершинной, с максимумами в областях $P \approx 1$ и $P \gg 1$ [125]. Измерения показали, что переходное состояние длится для каждой клетки не более 5—6 мин, тогда как начальное неполяризованное — несколько часов, а конечное поляризованное — не менее 1 ч (после чего клетка, хотя и может деполяризоваться, но никогда не возвращается в начальное состояние, а определенным образом дифференцируется).

Как мы уже знаем из гл. 1, процессы с устойчивыми крайними и неустойчивым промежуточным состояниями описываются нелинейными уравнениями третьей степени типа (1), (2). В данном случае их биологический смысл сводится к тому, что процессы, поляризующие каждую в отдельности клетку, имеют выражено автокаталитическую кинетику и управляются параметрически. В определенной области значений некоторых параметров эти про-

цессы протекают так, что клетка остается в устойчиво неполяризованном состоянии (чему соответствует, например, область $k > 0$ в уравнении 1 или $\alpha > \frac{\gamma^2}{4\beta}$ в уравнении 2). Но при сдвиге параметров за пределы этой области в потенциальном рельефе внутриклеточных процессов появляется новое устойчивое состояние, соответствующее поляризованной клетке. Клетка становится компетентной к поляризации, хотя реально поляризуется лишь под влиянием более или менее сильного возмущения, в норме исходящего от соседней уже поляризованной клетки.

На субмикроскопическом уровне в разных типах клеток КПК проявляется с разной степенью подробности. В клетках относительно ранних зародышей (гаструла амфибий) КПК далеко не всегда ассоциируется с отчетливыми структурными перестройками внутри клеток, хотя и связана с редукцией прослойки ВКМ над клеточными мембранами [88]. В мезодермальных клетках нейрулы ранней хвостовой почки, быстро поляризующихся после эксплантации участка ткани, проявления КПК гораздо богаче: здесь происходит сборка мощных пучков микрофиламент, параллельных обнаженной поверхности и ассоциированных с межклеточными контактами типа *zonula adhaerens*, появление микрофиламент и микротрубочек вдоль боковых клеточных стенок, сдвиг клеточного ядра к одному концу клетки, околюдерное расположение аппарата Гольджи и другие события. Примерно те же перестройки наблюдаются в поляризующихся при начале сомитогенеза клетках осевой мезодермы куриного зародыша [226] (рис. 22).

На биохимическом уровне поляризация эмбриональных клеток птиц и млекопитающих сопровождается быстрой активацией синтеза актина и его перераспределением вдоль клеточных тел [131, 135]. Не исключено, что повышение концентрации внутриклеточного актина входит в число контрольных параметров, делающих неустойчивым исходное неполяризованное состояние клетки.

Особо подчеркнем, что поляризация клеток — энергоемкий процесс. Она не протекает при низких температурах или при действии ингибиторов энергетического метаболизма (хотя возможна при существенном подавлении синтеза белка). Этим поляризация клеток принципиально отличается от упругого растяжения эпителиальных клеток в плоскости пласта, которое является для растягиваемых клеток пассивным процессом.

Таким образом, в основе КПК лежат определенные комплексы цитоскелетно-мембранных перестроек. Как можно представить себе их передачу от одной клетки к другой?

Уже говорилось, что низкая скорость КПК исключает ее проведение на основе межклеточных электрических связей. Химические посредники КПК также не выявлены, хотя появились указания на связи такого рода между эмбриональными клетками [136]. Наиболее вероятно ведущая роль в КПК все тех же цито-

скелетно-мембранных взаимодействий. Электронно-микроскопические картины некоторых типов КПК (например, наблюдающихся в эксплантатах эмбриональной мезодермы амфибий [33]) допускают эстафету такого типа: формирование межклеточных контак-

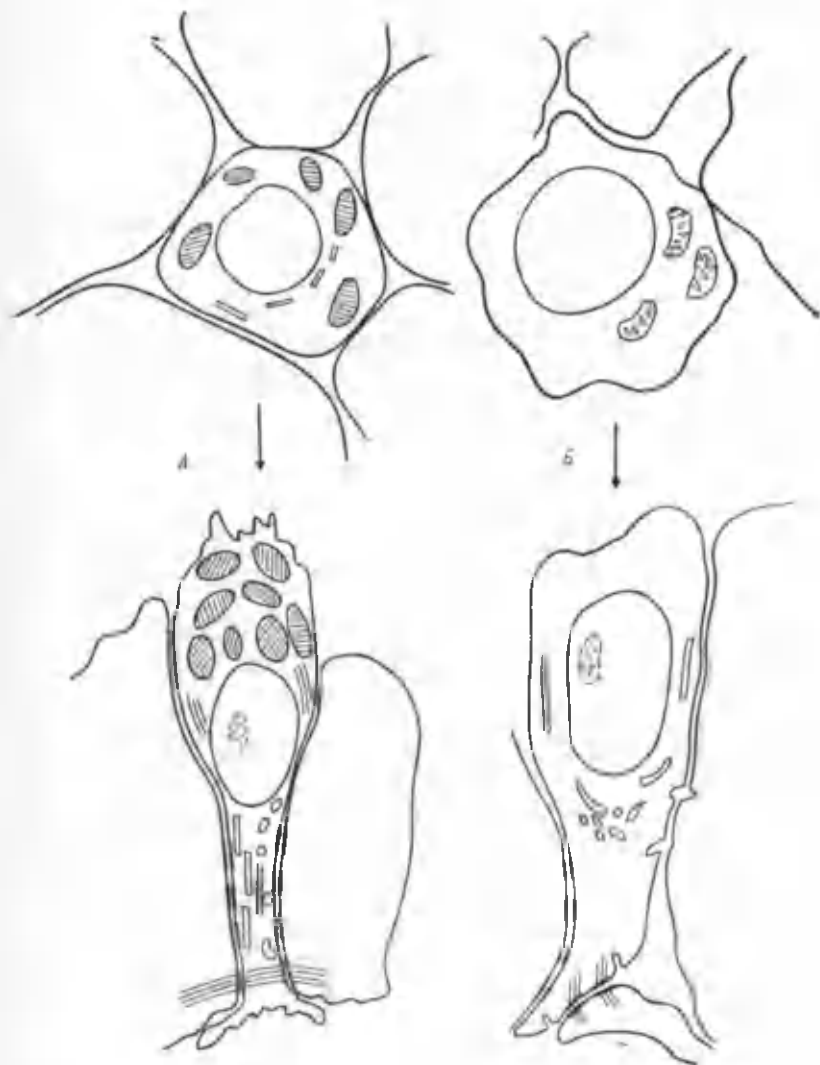


Рис. 22. Схема структурных перестроек при поляризации эмбриональных клеток:

А — поляризация клетки боковой мезодермы амфибий после эксплантации участка мезодермы; *Б* — поляризация клетки осевой мезодермы птиц при формировании стенки сомита

тов фокального типа → сборка пучков микрофиламент, растущих от этих контактов к противоположной клеточной стенке → формирование контакта на этой стенке → сборка пучка микрофиламент в соседней клетке и т. д. Иными словами, эстафета может непосредственно основываться на сборке элементов цитоскелета. Однако такие субмикроскопические картины наблюдаются далеко не во всех случаях КПК. Можно думать, что более общими механизмами КПК являются: 1) в случае поперечной КПК — распалывание поверхности соседней клетки по уже растянутой поверхности поляризованной клетки; 2) в случае продольной поляризации — растягивание поверхности каждой следующей клетки *b* соседней с ней ранее поляризованной клеткой *a* из-за того, что *a* вскоре после своей поляризации сокращается (см. об этом ниже). В обоих случаях воздействие со стороны соседней клетки «перебрасывает» данную клетку в бассейн притяжения устойчиво поляризованного состояния, после чего она поляризуется уже автономно. Между обоими названными способами существует разница: последний из них, близкий к описанному Харрисом с соавторами [90] растяжению ВКМ ползущими по нему клетками, не является в строгом смысле контактным. Действительно, некоторая сокращающаяся клетка растягивает поверхность не только соседней, но и более далеких. Однако из-за существенного убывания пассивных натяжений в многослойных пластах должна фактически наблюдаться контактная эстафета клеточной поляризации. В более сложных случаях, например при «косой» поляризации, оба способа могут комбинироваться. Вообще, судя по всему, в основе КПК лежит мощный и устойчивый комплекс различных механизмов, которые могут по ходу развития или в экспериментальных ситуациях заменять друг друга без полной ломки всего процесса КПК, хотя, возможно, и с некоторой его модификацией.

Помимо КПК известен еще один интересный эстафетный процесс в эмбриональных тканях позвоночных. Он был описан в цепочках внутренних бластомеров зародышей костистой рыбы *Fundulus* [137] и состоит в том, что если надавить иглой на один из бластомеров, то возникнет «волна пузырения» их поверхности, в течение нескольких секунд передающаяся от одного бластомера к другому. Авторы полагают, что такие волны наблюдаются и в норме, способствуя направленному движению цепочек бластомеров. Они считают, что импульс к «пузырению» передается через электропроводящие щелевые контакты.

Аналогичное явление наблюдала И. И. Наумиди на клетках осевой мезодермы куриного зародыша после нанесения разреза. От поверхности разреза по неповрежденным тканям распространялась «волна пузырения» со скоростью от 15 до 50 мкм/с, т. е. несколько быстрее, чем у *Fundulus* (где скорость имеет порядок 5 мкм/с).

Уменьшение отношения поверхности клеток к их объему как источник непосредственной механической силы морфогенеза

Как уже говорилось, несмотря на относительную устойчивость поляризованного состояния, клетки не остаются в нем неограниченно долго: через некоторое время (у зародышей амфибий — порядка часа) растянуто-скошенные клетки деформируются в сторону уменьшения отношения их поверхности к объему, т. е. в сторону изодиаметрии [138, 139]. Обозначим все такие процессы независимо от их внутренних механизмов как сокращение клеток. Именно в ходе сокращений своих клеток эпителиальные пластины изгибаются (рис. 21, В, пунктирный контур) и совершают вполне измеримую механическую работу. При отсепаровке участка клеточного пласта (освобождении его от механических связей с подлежащими тканями) такое же движение изгиба совершается практически моментально, путем пассивной релаксации растянутых клеток [139, 140]. Геометрическое сходство активных (энергетических) морфогенетических движений с пассивными релаксациями показывает, что для осуществления первых достаточно весьма грубого, повсеместного сокращения предварительно растянутой клеточной поверхности и не требуется особо тонкой организации сократительной активности клеток.

У гидроидных полипов, несмотря на совершенно иные, по сравнению с зародышами позвоночных, способы изменения форм клеток, морфогенетические силы тоже связаны с минимизацией отношения поверхности клеток к их объему. Действительно, растущий побег производит механическое усилие и усложняет свою форму как раз в фазе подъема, совпадающей с набуханием клеток.

Всегда ли растяжение-поляризация клеток обуславливает их последующее сокращение, существует ли между этими двумя явлениями необходимая причинная связь? На этот вопрос трудно дать единый, общий ответ. С одной стороны, предположение, что механическое растяжение клеток может породить в них не только пассивные релаксационные, но и активные сократительные силы, экспериментально подтверждено на одиночных эмбриональных фибробластах, а также на миксомицетах, где была измерена количественная зависимость между предшествующим растяжением и последующим активным сокращением участка плазмодия [39]. Это же предположение было использовано нами для моделирования морфогенетических движений гастрюляции и нейруляции ([201]; см. также гл. 4). С другой стороны, когда попеременно поляризованные клетки растягивают латерально от них расположенные клетки параллельно поверхности пласта, то последние после этого отнюдь не сокращаются, а лишь пассивно поддаются растяжению. Поэтому в противоположность авторам работы [122] мы полагаем, что в тангенциальном направлении вдоль клеточных пластов не может идти эстафета пассивных растяжений — активных сокращений клеток. Та эстафета растяжений-сокращений, которая действительно идет латерально от начина-

ющихся впячиваний (например, гастрюляционного), основана на сокращении боковых (а не апикальных и базальных) стенок растянуто-скошенных поляризованных клеток; эти клетки возникают путем КПК на флангах впячиваний (рис. 21, В).

Как бы то ни было, можно утверждать, что в основе большинства, если не всех морфогенезов лежит чередование процессов поляризации (растяжения) и сокращения клеток. При этом «информация» о будущей форме возникает в основном на первой фазе, а ее физическая реализация происходит на второй.

Глава 3. МОДЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОРФОГЕНЕЗОВ

В этой главе мы рассмотрим теоретические основы конкретных моделей биологических морфогенезов и некоторые из таких моделей. При этом мы обсудим лишь те модели, которые интерпретируют, тем или иным способом, морфогенетическое самоусложнение, т. е. образование менее однородных структур из более однородных: как мы уже знаем, именно в этом состоит одна из фундаментальных черт морфогенеза. По этой причине мы оставим без рассмотрения некоторые более частные, хотя и связанные с морфогенезом модели, например интерпретирующие сортировку разнородных клеток или явления хемотаксисов, так как они исходят из уже предсуществующих неоднородностей и часто описывают переходы в более пространственно однородное состояние.

▲АНАЛИЗ ЗАКОНА ДРИША

В биологии модели, претендующие на описание самоусложнения, появились задолго до синергетики. Основой этого «досинергетического» класса моделей был известный закон Дриша, представляющий собой эмпирическое обобщение уже известных нам эмбриональных регуляций: «Судьба части зародыша есть функция ее положения в целом» [9]. Согласно этому закону источником самоусложнения должны быть различия по «положению в целом» между исходно однородными частями зародыша.

Как внутреннее содержание, так и историческая судьба этого знаменитого утверждения полны глубоких противоречий. Своеобразно уже то, что как раз фактическая база закона Дриша достаточно широка и прочна: дришевские эмбриональные регуляции — одна из наиболее универсальных закономерностей развития, хотя, как уже говорилось в гл. 1, имеется и класс недришевских (гольтфретеровских) регуляций, которые, возможно, возникли в эволюции раньше дришевских (см. гл. 6). Главные же трудности возникают при попытке уточнить саму приведенную выше словесную формулировку закона.

Действительно, что такое «положение в целом»? Естественно было бы думать, что речь идет о положении материального элемента зародыша в некоторой общей для этого зародыша жесткой системе координат, например декартовых или полярных. Такие координаты должны иметь определенные, заранее заданные точки отсчета. Но именно здесь возникают главные трудности. Сколько должно быть таких жестко фиксированных точек отсчета? Казалось бы, в развивающихся системах, которые можно считать од-

номерными (обладающих одной осью поворотной симметрии бесконечно большого порядка), достаточно одной такой точки, расположенной на одном из концов оси системы (например, точки O на рис. 23, *A*). Однако одна точка отсчета не обеспечивает, в рамках закона Дриша, масштабной инвариантности (скейлинга): отсчитываемые относительно нее координаты I — II жестко связаны с абсолютными размерами системы. Самый простой способ обеспечить скейлинг в одномерной системе — это задать на противоположном конце той же оси вторую точку отсчета и принять, что дришевские положения частей зародыша описываются отношениями их расстояний до обеих противоположных точек отсчета (числовая ось на рис. 23, *B*, справа). Можно убедиться [140 а], что при таком способе отсчета независимо от абсолютных размеров зародыша одна и та же доля его материала будет иметь, например, координату, меньшую $3/8$, или же быть расположенной между координатами $3/8$ и $8/3$ и т. п. Следовательно, в такой системе могут осуществляться регуляции по дришевскому принципу.

Однако уже в двухмерных системах без вращательной симметрии для однозначного описания положения частей зародыша пришлось бы ввести третью точку отсчета (рис. 23, *B*, крестик), а в трехмерных системах — и четвертую. Предположим теперь, что часть материала зародыша удаляется и края раны смыкаются. Тогда в общем случае точки отсчета окажутся в новых относительных положениях, совершенно негомологичных исходным. Например, если удалить левую стенку зародыша, изображенного на рис. 23, *B*, точки отсчета займут положения, показанные на рис. 23, *Г*. Ясно, что это полностью нарушит исходную систему отсчета положений и любые геометрически гомологичные части зародышей, схематически изображенных на рис. 28, *B* и *Г*, будут иметь совершенно разные координаты. Но это несовместимо с дришевским истолкованием эмбриональных регуляций.

Отсюда следует, что если говорить о судьбоопределяющих (в дришевском смысле) положениях, то они должны отсчитываться не от каких-либо заранее выделенных материальных элементов зародыша, а от точек, сохраняющих после нарушений целостности геометрически гомологичные положения независимо от того, какие именно материальные элементы зародыша им соответствуют. Но это означает, что необходимым условием дришевских регуляций оказывается сохранение в зародышах после нарушений их целостности геометрического подобия или по крайней мере гомологичного расположения хотя бы некоторых структурных особенностей. Такого рода регуляции, требующие сохранения некоторого геометрического или топологического «остова», действительно наблюдаются по преимуществу в эпителиальных зачатках и будут рассмотрены ниже (см. гл. 4). Однако наряду с ними известны многочисленные впечатляющие факты образования закономерных форм из совершенно бесструктурных клеточных масс, в которых невозможно найти ни заранее выделенные точки отсчета, ни даже

смутный топогеометрический «остов». Например, такие высокоорганизованные формы, как личинки морских ежей, могут возникать не только из участков бластулы (где еще можно предполагать рудименты исходной организации), но и из диссоциированных масс бластомеров [141]. Как в таких массах отсчитывать

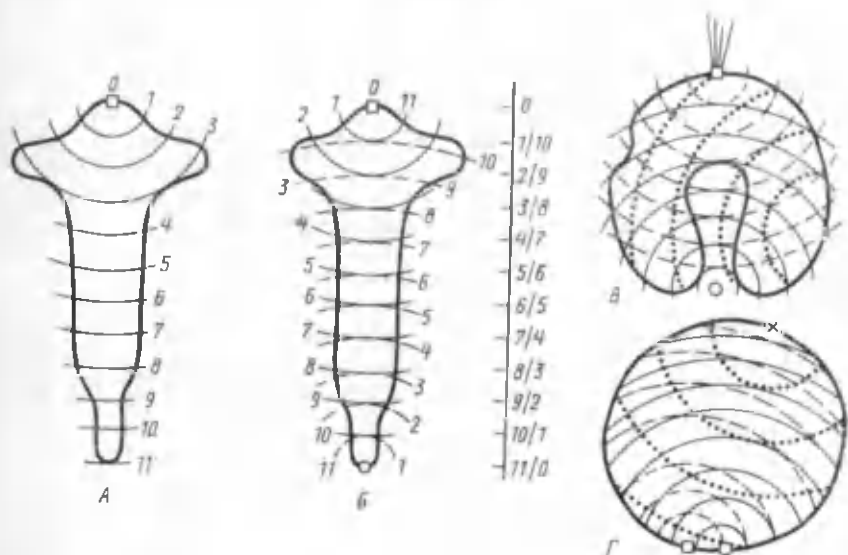


Рис. 23. Отсчет положений частей развивающихся систем от одной, двух и трех точек (отмечены квадратиком, кружком и крестиком):

А, Б — одномерные (осесимметричные); В, Г — двумерные (несимметричные) системы. Пояснения в тексте

судьбоопределяющие положения — непонятно. С другой стороны, очевидно, что подобные явления наиболее близки к феноменам самоорганизации, рассмотренным в гл. I.

С точки зрения принципов самоорганизации было бы неправильно приписывать фактору положения первичную судьбоопределяющую роль. Поведение элемента может быть связано с его положением лишь постольку, поскольку с положением или же с формой целого связаны определенные начальные условия или параметры. Но в таком случае пространственные координаты развития принципиально неотличимы от временных, и следовало бы говорить о положении в едином пространственно-временном континууме развития. При этом если использовать (не вполне строго) понятие информации, то надо сказать, что различные области этого континуума обладают резко различной информационной емкостью: наряду с обширными зонами, совершенно однородными в смысле их судьбоопределяющей информации, имеются критические точки, линии или поверхности ее резкого переключения (сепаратрисы фазовых портретов). Ясно, что эти особенности

определяются в конечной инстанции не самим положением точек континуума, а параметрами соответствующих уравнений, т. е. величинами, вообще говоря, непространственными.

Следовательно, закон Дриша нельзя считать с современной точки зрения фундаментальным потому, что он сформулирован в пространственной форме, тогда как синергетика выводит пространственные процессы из величин, не обладающих пространственными масштабами. Можно, правда, предполагать, что именно такую возможность предвидел Дриш, постулируя в виде верховного параметра, управляющего развитием, непространственный фактор E (энтелехию). Но этот вопрос представляет сегодня лишь исторический интерес. Вошедший же прочно в эмбриологию закон Дриша мы должны рассматривать как одно из самых замечательных эмпирических обобщений, которое нуждается, однако, в более фундаментальном объяснении и предъявляет к моделям морфогенеза вполне определенные требования.

МОДЕЛИ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ А. Г. ГУРВИЧА

Рассматривая закон Дриша в качестве модели морфогенеза, мы несколько модернизировали научную ситуацию. Именно А. Г. Гурвич предложил положить этот закон в основу развернутых во времени моделей самых «обычных», непосредственно наблюдаемых морфогенезов. Ранее закон Дриша рассматривался как несколько экзотическое утверждение, приложимое лишь к некоторым организмам и стадиям развития и не обладающее универсальностью. Убеждение, что объяснение морфогенеза равносильно построению его математической модели, впервые было высказано именно А. Г. Гурвичем [138, 34].

На протяжении более чем сорока лет А. Г. Гурвич выдвинул несколько моделей морфогенеза, из которых детальнее всего была разработана теория так называемого биологического (клеточного) поля. К сожалению, одно из основных ее положений (о действующих квазикулоновских факторах, исходящих из клеточных ядер) не имеет экспериментальных подтверждений и выглядит маловероятным. Однако для своего времени важна была сама идея о физическом дальнем действии в живых системах, проявления которого мы видим во всех феноменах самоорганизации и которое мы сегодня связываем с процессами типа автоволн в активной среде. В этой связи надо подчеркнуть, что и понятие активной среды, и нелинейные взаимодействия присутствовали, хотя и в неявной форме, в представлениях Гурвича и занимали в них видное место [142]. Упомянем и о других, сохранивших свою ценность и значительно обогнавших свое время представлениях Гурвича.

1. Решающим фактором морфогенеза признавалась геометрия зачатка. Учитывая геометрию, на основе взаимодействий большого количества однородных клеток можно было в рамках модели Гурвича строить довольно длинные и реалистичные ряды морфо-

генетических перестроек. Ведущая роль геометрии — яркая черта^а концепции Гурвича, отличающая ее от большинства других моделей морфогенеза, кроме механических, которые будут рассмотрены позже.

2. Взаимодействие близлежащих клеток («локальные поля») приводило в этой модели к усилению локальных морфологических особенностей, а взаимодействие удаленных клеток («поля целого») — к их сглаживанию. Тем самым предвосхищалась идея близкодествующей активации и дальнедествующей ингибиции, которая стала неперменной составной частью позднейших синергетических моделей.

3. Постулированная Гурвичем анизотропия клеточных полей находит параллели в современных представлениях о первостепенной роли поляризации клеток в морфогенезе.

Интересно сопоставить взгляды Гурвича на молекулярную неравновесность [34, 142] с современными представлениями. С одной стороны, выдвинутые им еще в 1930-е гг. представления о неравновесных молекулярных конstellациях по существу идентичны современным представлениям о диссипативных структурах и могут рассматриваться как замечательное научное предвидение. С другой стороны, Гурвич полагал, что для поддержания пространственной неоднородности таких структур необходимо внешнее поле, источниками которого являются клеточные ядра. По современным же представлениям, изложенным в гл. 1, пространственная неоднородность в виде диссипативных структур может возникать на основе самой по себе неравновесности, без специального пространственно неоднородного фактора типа внешнего поля. Это центральное утверждение современной теории самоорганизации позволяет ей, например, интерпретировать генетические влияния на морфогенез, что было для Гурвича и его современников одной из самых трудных проблем.

КОНЦЕПЦИЯ ПОЗИЦИОННОЙ ИНФОРМАЦИИ (ПИ)

Другая ветвь модельного подхода, также выросшая из работ Дриша, связана с идеей градиентов, высказанной впервые Т. Бовери и затем подробно разработанной Ч. Чайльдом [143]. Теория физиологических градиентов Чайльда строилась автором как эмпирическое обобщение, а не как математическая модель, в чем он был несомненно прав. Математическую окраску эта простая концепция стала приобретать в работах Дж. Гексли [144] и особенно Л. Вольперта, где и было введено понятие ПИ [145, 146]. По Вольперту, в начале развития происходит установление весьма монотонных и универсальных по своей природе градиентов некоторой, ближе не определяемой ПИ, и последующая «интерпретация» локальных значений ПИ клеточными геномами. Таким образом, и эта концепция неразрывно связана с судьбоопределяющими положениями, отсчитываемыми от особых, заранее выделенных точек. Представления такого рода только что уже обсуждались и крити-

ковались. К концепции Вольперта можно предъявить и ряд других вопросов, на которые она не дает ответа: как возникают и усложняются по ходу развития градиенты ПИ? В чем состоят принципы интерпретации ПИ? Как толковать в рамках этой концепции межклеточные взаимодействия (ведь концепция постулирует независимую интерпретацию каждой клеткой своей ПИ)? Почему постулируется восстановление на краях регенерирующих обрезков значений ПИ, типичных для противоположных полюсов целого организма, а сама ПИ располагается по строго линейному градиенту (что необходимо для истолкования в рамках этой концепции хотя бы простейших «одномерных» эмбриональных регуляций)?

С другой стороны, ряд явлений морфогенеза, хотя и относящихся преимущественно к поздним стадиям развития и ко взрослому состоянию (процессы регенерации), ясно указывает, что отдельные части (вплоть до клеток) как бы ощущают, или «помнят», свои взаимные положения и стремятся их восстановить при экспериментальных нарушениях. Это явление, которое, возможно, правильнее было бы назвать «позиционной памятью» (этот термин также встречается в работах данного круга), несомненно, заслуживает пристального внимания и изучения (см. гл. 5). Концепция Вольперта полезна, на наш взгляд, именно как эмпирическое обобщение этой загадочной закономерности, а не как фундаментальная модель развития. Возникновение самой ПИ представляет собой отдельную проблему, которая, как и другие фундаментальные проблемы развития, должна решаться на пути выяснения механизмов самоорганизации.

МОДЕЛИ, ОСНОВАННЫЕ НА ПРИНЦИПАХ ТЕОРИИ САМООРГАНИЗАЦИИ

Как уже вкратце говорилось в гл. 1, идеи, близкие к принципам структурной устойчивости и неустойчивости, высказывались с 20—30-х гг. несколькими биологами (Р. Гольдшмидтом, К. Уоддингтоном, И. И. Шмальгаузенем) большей частью в связи с фенотипическими и эволюционными проблемами. Особенно последовательно эти идеи развивал Уоддингтон. Он ввел понятие «креодов» — структурно-устойчивых путей развития, «эпигенетических кризов» — неустойчивых переходов между ними и совокупности того и другого — эпигенетического ландшафта [147, 148]. В сотрудничестве с математиком Р. Томом Уоддингтон перевел эти представления на язык качественной теории дифференциальных уравнений. К сожалению, он не успел связать с этими понятиями более конкретных биологических представлений. Тем не менее намеченная Уоддингтоном и Томом и затем развитая К. Зиманом схема полностью соответствовала принципам оформившейся позже синергетики. В последующие годы область приложения к морфогенезу принципов синергетики была ограничена преимущественно так называемыми реакционно-диффузионными моделями, прообразом которых была (см. гл. 1) модель Тьюринга.

Реакционно-диффузионные (РД) модели морфогенеза

Наиболее известная модель этого рода принадлежит А. Гире-ру и Х. Мейнхардту (сокращенно — модель ГМ). На сегодня речь идет, в сущности, не об одной модели, а о целом семействе подробно разработанных моделей [149]. Базовая модель ГМ, или модель близкодействующей активации — дальнедействующей ингибиции, исходит из того, что все клетки развивающегося организма потенциально способны продуцировать два вещества: активатор a и ингибитор h , которые диффундируют в другие клетки. Принимается, что коэффициент диффузии ингибитора D_h больше коэффициента диффузии активатора D_a . Продукция активатора — автокаталитический процесс второго порядка (выражающийся квадратичным членом). С другой стороны, продуцирование активатора подавляется ингибитором. Оба этих процесса выражаются членом $C\rho \frac{a^2}{h}$. Продукция самого ингибитора тоже рассматривается как функция квадрата концентрации активатора (член $C'\rho'a^2$). Наконец, вводится член, выражающий постоянную, фоновую (не автокаталитическую) продукцию активатора ($\rho_0\rho$) и члены, выражающие отток (распад) активатора ($-\mu a$) и ингибитора ($-\delta h$). В результате получается система уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial t} &= \rho_0\rho + C\rho \frac{a^2}{h} - \mu a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= C\rho'a^2 - \delta h + D_h \frac{\partial^2 h}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (10)$$

Исследуем ее качественно. Пусть на один край одномерной системы подано малое начальное возмущение, выражающееся в локальном подъеме концентрации активатора. В силу автокаталитичности этого процесса концентрация активатора будет самопроизвольно нарастать и активатор начнет диффундировать по системе. Однако при этом начнет возрастать и концентрация ингибитора (тоже пропорционально квадрату концентрации активатора); ингибитор станет замедлять дальнейший подъем концентрации активатора (знаменатель h в автокаталитическом члене первого уравнения), а также диффундировать вдоль развивающейся системы. Исход конкуренции активатора и ингибитора в качественной форме определяется соотношением коэффициентов их диффузии: поскольку по условию ингибитор диффундирует быстрее, он «растекается» по системе дальше, чем активатор, что понижает отношение h/a в точке начального возмущения, но повышает его на удалении от этой точки. В результате в точке начального возмущения возникнет устойчивый узкий пик концентрации активатора, а от этой точки на некоторое расстояние будет распространяться пологий градиент концентрации ингибитора. Только когда он понизится до некоторого порогового уровня, возможен следу-

ющий подъем концентрации активатора. Таким образом, в одномерной системе не слишком большой длины будет существовать один устойчивый пик активатора и пологий градиент ингибитора,

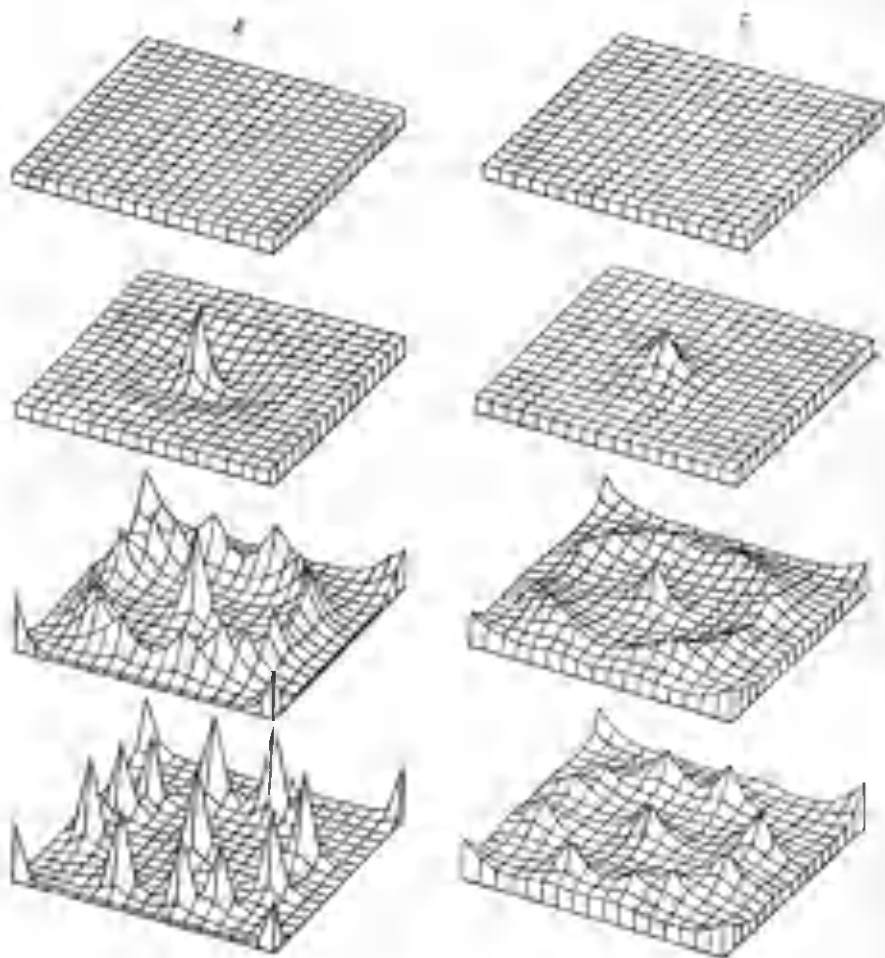


Рис. 24. Модель Гирера—Мейнхардта. Результаты машинного счета динамики концентраций активатора A и ингибитора B с течением времени (сверху вниз). Видно образование узких пиков концентрации активатора и более широких вершин и фронтов концентрации ингибитора

а в более длинной системе будут возникать целые семейства пиков активатора, окруженные более пологими подъемами концентрации ингибитора (создающими зоны запрета) (рис. 24, A , B).

Если принять теперь, что активатор стимулирует образование некоторых морфологических структур (например, головной области гидры, листовой почки, щетинки на покровах тела насекомого),

а ингибитор их подавляет, то модель Гирера—Мейнхардта будет интерпретировать периодичность в образовании таких структур и наличие окружающих их «полей запрета». Если принять далее, что клетки способны тонко различать концентрации «морфогенов» и, как это постулируется концепцией ПИ, реагируют на определенную концентрацию морфогена образованием определенной структуры, то модель ГМ может как будто интерпретировать сколь угодно подробный морфогенез и дифференцировку. При этом, однако, ей передаются все отмеченные выше трудности и противоречия концепции ПИ.

Одной из разновидностей базовой модели ГМ является модель латеральной активации взаимно исключающих состояний [149]. Ее идея состоит в том, что некоторое локальное количественное или качественное состояние g_1 , поддерживаемое автокаталитически, подавляет альтернативное состояние g_2 в непосредственной близости от себя, но способствует его появлению на некотором расстоянии (принцип локального исключения — дальнедействующей помощи). Для двух симметричных состояний такая ситуация описывается уравнениями (11). Точечная часть двух первых из них напоминает таковую триггерной модели, но дополнена членами s_1 и s_2 , обозначающими диффундирующие вещества, оказывающие «дальнедействующую помощь». Два последних уравнения описывают кинетику накопления этих веществ.

$$\begin{aligned} \frac{\partial g_1}{\partial t} &= \frac{cs_2}{a + g_2^2} - \alpha g_1 - D_g \frac{\partial^2 g_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial g_2}{\partial t} &= \frac{cs_1}{a + g_1^2} - \alpha g_2 + C_g \frac{\partial^2 g_1}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial s_1}{\partial t} &= \gamma(g_1 - s_1) + D_s \frac{\partial^2 s_1}{\partial x^2} + \rho_1, \\ \frac{\partial s_2}{\partial t} &= \gamma(g_2 - s_2) + D_s \frac{\partial^2 s_2}{\partial x^2} + \rho_1. \end{aligned} \quad (11)$$

Можно строить цепочки таких состояний. На этом принципе строится объяснение полосатых окрасок покровов, а также морфогенеза сегментарных структур в норме и при интеркалярной регенерации (см. о последней в гл. 6).

В определенных (хотя и недостаточно широких по сравнению с экспериментальными данными) пределах модель ГМ интерпретирует явления скейлинга. Интерпретация основана на гипотезе о том, что в зачатках уменьшенных размеров ингибитор имеет меньше пространства для диффузии и его концентрация повсеместно повышается, что приводит к сужению пика концентрации активатора и, значит, к уменьшению детерминированной последним структуры. В зачатках увеличенных размеров ситуация обратная. Модель ГМ может интерпретировать и своеобразный «антискейлинг», или негативную регуляцию размеров сегментов у зародышей насекомых после наложения лигатуры на яйцо. К этому воп-

росу мы еще вернемся в гл. 4 при обсуждении проблем метаморфизации.

Сказанное не исчерпывает перечня приложений модели ГМ к морфопроцессам. Ее подробная машинная разработка и обилие применений производят большое впечатление. И тем не менее с чисто биологической стороны модель ГМ по ряду соображений вызывает неудовлетворенность.

Прежде всего лежащий в ее основе постулат об однозначной связи некоторого вещества-морфогена с определенной конечной дифференцировкой — крайняя и ничем не обоснованная примитивизация биологической реальности. Такое допущение игнорирует не только дифференцирующую роль морфогенозов, но и вообще всю сложнейшую систему клеточных и надклеточных структур и их взаимодействий. Развивающиеся организмы уподобляются гомогенным химическим реакторам. Правда, в последних редакциях модели авторы допускают, что возникающие по мере морфогенеза «линии раздела» служат новыми источниками морфогенов, намечая тем самым обратную связь от морфогенеза к последующим дифференцировкам. Однако вряд ли это допущение может радикально улучшить дело.

Эмпирическое обоснование модели также явно недостаточно. До сих пор фактически не обнаружены реальные морфогены, кинетика и пространственное распределение которых подчинялись бы принципам модели ГМ. Может показаться, что данному утверждению противоречит факт обнаружения, идентификации и даже синтеза активатора и ингибитора головы у пресноводной гидры [150]. Однако это не так, поскольку не доказано, что выделенные активаторы и ингибиторы действуют именно как начальные «разметчики» последующих морфогенозов и цитодифференцировок. Во всяком случае, их распределение вдоль тела гидры [151] не соответствует ожиданиям модели ГМ. Вполне возможно, что эти вещества, подобно эмбриональным индукторам, вовсе не создают разметочных концентрационных полей.

В связи со сказанным выше модель ГМ представляется недостаточно конструктивной и эвристичной. К реальным морфогенезам с богатой геометрией (таким, как гастрюляция и нейруляция) она просто неприменима, другие (сегментация) интерпретируются ей лишь поверхностно.

Недавно был выдвинут проект радикальной переработки реакционно-диффузионной модели применительно к морфогенезу растений [152, 240]. Оказалось, что ряд особенностей листорасположения, жилкования и других морфологических особенностей растений хорошо моделируется, если вместо свободной диффузии постулировать активный и притом поляризованный (базипетальный) транспорт всего одного морфогена (в роли которого, возможно, выступает ауксин); второго морфогена при этом для самоорганизации уже не требуется. Мы еще обратимся к этим построениям в гл. 5.

Однако нельзя ли пойти еще дальше и вовсе избежать допу-

щения веществ-морфогенов как факторов самоорганизации? Такие возможности открываются, как нам кажется, моделями, построенными с учетом механических напряжений в эмбриональных тканях.

Модели морфогенеза с учетом механических напряжений

Мнения о важной роли механических напряжений в морфогенезе высказывались очень давно, — начиная с В. Гиса, написавшего об этом еще в 1874 г. книгу с характерным названием «О форме нашего тела». Многочисленные механические аналогии эмбриональных процессов рассматривались Д'Арси Томпсоном [153]. Названные авторы, однако, трактовали морфопроцессы как движение к механическому равновесию. Морфогенетическая роль неустойчивостей и тем более процессы типа диффузии в этих аналогиях практически не фигурировали. В целом механический подход долго оставался на периферии эмбриологии и не был связан с ее наиболее важными задачами и достижениями. Показательно, что механический подход считался полной противоположностью тому, который исходил из закона Дриша.

Лишь недавно стало ясно, что в механических моделях в меньшей степени, нежели в реакционно-диффузионных моделях, могут присутствовать все главные условия самоорганизации: удаленность от состояния равновесия, устойчивые и неустойчивые режимы, многоуровневость и параметрическое управление. Особенно же сближает их с морфогенезом то обстоятельство, что форма и ее изменения непосредственно содержатся в механических моделях, а не возникают, как в реакционно-диффузионных моделях, в виде косвенного, отдаленного результата распределения концентрации химических веществ. Управляющие параметры в механических моделях также напрямую связаны с формой. Прежде чем перейти к биологическим моделям, рассмотрим чисто механические примеры изменений формы тела.

1. Изгибы упругого стержня под действием сил сжатия (Эйлерова неустойчивость). Если сжимать с торцов некоторый прямолинейный стержень (или повышать в нем внутреннее давление при закрепленных торцах), то пока не будет достигнута некоторая критическая сила, исходная прямолинейная форма стержня останется устойчивой и слабые направленные под углом к нему силы не смогут его изогнуть. Если же сила переходит через некоторую критическую величину, то исходная форма теряет устойчивость и стержень изогнется в ту или другую сторону под влиянием ничтожно малых внутренних или внешних возмущений (особенностей внутренней структуры стержня, случайной асимметрии сил и т. п.). Если сжимающая сила достаточно велика, то стержень может образовать два или большее число изгибов. В любом случае порядок его симметрии понизится. При этом направление одиночного изгиба исходно прямолинейного стержня предугадать нельзя. Однако очевидно, что ес-

ли возникнут два изгиба, то они будут направлены в противоположные стороны, а каждый из них будет, при нарастании все той же силы, устойчиво нарастать в выпуклую сторону. Уже эти очень простые соображения иллюстрируют роль геометрии в векторизации напряжений и имеют, как мы позже увидим, широкие приложения к морфогенезу.

2. Эффект Пуассона. Главные участники морфогенеза — эпителиальные пласты — подобны, конечно, не стержням, а обо-

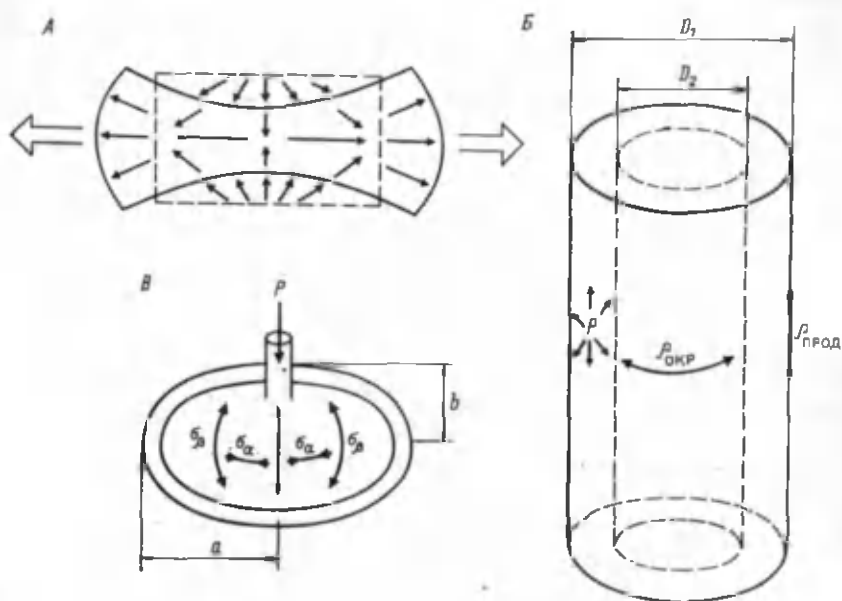


Рис. 25. Деформация некоторых оболочечных конструкций под действием сил внутреннего давления:

А — плоская оболочка (пунктир — исходный контур, сплошная линия — конечный контур); Б — цилиндр, В — эллипсоид вращения

лочкам. Двухмерность существенно обогащает картину деформаций, возникающих под влиянием даже одномерных напряжений. Наиболее общая закономерность деформации двумерных оболочек — так называемый эффект Пуассона, т. е. сжатие в направлении, перпендикулярном растяжению (рис. 25, А). Отношение поперечного сжатия к продольному растяжению (так называемый коэффициент Пуассона) в биоматериалах может быть весьма высоким, близким к единице [154]. К тому же, как правило, внешняя и внутренняя поверхности биологических оболочек обладают различной жесткостью. В результате их коэффициенты Пуассона различаются между собой, что приводит к образованию на оболочке бороздок и валиков в направлении ее растяжения. Названные эффекты характерны для многих важных морфогенезов. Как

мы позже увидим (см. гл. 4), они служат элементами разметки и впоследствии усиливаются за счет работы активных механизмов. Рассмотрим еще два более специальных примера [154].

3. Деформация цилиндрических оболочек различной толщины за счет сил внутреннего давления. Рассмотрим деформацию цилиндра с наружным диаметром D_1 и внутренней полостью диаметра D_2 ($D_1 - D_2 = 2S$, где S — толщина стенки), вызываемую равномерно распределенными силами внутреннего давления P в его стенке (рис. 25, Б). В стенке цилиндра будут возникать как продольные ($\rho_{\text{прод}}$), так и окружные ($\rho_{\text{окр}}$) растягивающие напряжения. Показано, что их отношение

$$\frac{\rho_{\text{прод}}}{\rho_{\text{окр}}} = \frac{D_1 + D_2}{2D_1} = 1 - \frac{S}{D_1}. \quad (12)$$

Отсюда следует, в частности, что в сплошном цилиндре ($D_2 = 0$)

$$\rho_{\text{прод}} = \frac{1}{2} \rho_{\text{окр}},$$

т. е. окружные напряжения вдвое больше продольных. С другой стороны, в цилиндре, толщиной стенки которого можно пренебречь, продольные напряжения возрастают до размеров окружных. Из сказанного вытекают вполне определенные морфогенетические выводы: в цилиндрических зачатках с внутренними напряжениями давления и существенной толщиной стенок усилия, стремящиеся расширить зачаток, будут тем больше усилий, стремящихся его удлинить, чем больше толщина стенки. В режиме потери устойчивости это приведет к возникновению продольных разрывов стенок зачатка под действием превышающих окружных напряжений.

4. Деформация сплюсненного эллипсоида вращения под влиянием внутреннего давления. Рассмотрим оболочку, имеющую форму сплюснутого эллипсоида вращения и испытывающую под действием внутреннего давления P растяжение σ_{δ} вдоль меридианов и сжатие σ_a вдоль экватора (рис. 25, В). Соответствующие напряжения σ'' и σ^+ равны [154]:

$$\sigma'' = \frac{Pa}{2\delta}; \quad \sigma^+ = \frac{Pa}{\delta} \left(\frac{a^2}{2b^2} - 1 \right), \quad a > b\sqrt{2}. \quad (13)$$

где δ — толщина оболочки, a и b — большая и малая полуоси.

Из данной формулы видно, что при прочих равных условиях окружное сжатие вдоль экватора не наступит, если $a < b\sqrt{2}$, и будет тем больше, чем больше отношение a/b . В режиме потери устойчивости окружное сжатие может привести к образованию серии меридиональных складок.

Параметры, фигурирующие в механических моделях морфогенеза, можно разделить на две группы: описывающие механические

свойства биологического материала (модуль Юнга, коэффициент вязкости) и описывающие метрические свойства объекта (ширину, длину, сечение, отношение осей и т. п.). Сравнивая рассмотренные модели с биологическими объектами, для первой группы параметров нетрудно подобрать биохимические аналогии: механические свойства биообъектов должны прямо зависеть от активности и специфики синтетических процессов. Эта группа параметров полностью аналогична таковым реакционно-диффузионных моделей. Иное дело метрические параметры — в столь развитом виде они присущи только механическим моделям (в *РД*-моделях им соответствует только параметр длины реактора). Особенно важно, что метрические параметры механических моделей описывают объект как геометрическое целое. Поэтому зависимость механических напряжений и вызываемых ими деформаций от метрических параметров прямо подводит нас как к закону Дриша, так и к более широкой идее о замкнутости морфогенеза, т. е. о том, что на некотором целостном уровне форма последующей стадии развития может быть выведена из формы предыдущей. Как мы увидим при разборе конкретных морфопроцессов, такая замкнутость особенно ясна как раз в тех случаях, когда морфогенез протекает под прямым воздействием механических напряжений.

Однако при всем своем интересе вышеприведенные механические модели с биологической точки зрения существенно неполны: в них отсутствуют члены, описывающие биологические механизмы возрастания механических напряжений. Как справедливо указывают С. А. Регирер и А. А. Штейн [155], механические модели должны быть дополнены уравнениями кинетического типа, описывающими приток клеточного материала или же механохимические процессы, генерирующие напряжения. Можно думать, что наиболее перспективны именно такие комбинированные механокинетические или механохимические модели.

Едва ли не впервые элементы такого подхода прослеживаются, хотя и на чисто интуитивном уровне, в работах Г. Г. Коломыцева [156] на растительных объектах. В них обосновывается идея, что фактором морфогенеза растительных зачатков являются тангенциальные напряжения давления, возникающие в наружных слоях из-за более быстрого роста поверхности по сравнению с объемом. Из этих представлений непосредственно вытекает как роль механических неустойчивостей в усложнении формы зачатка, так и значение геометрических параметров (наличной кривизны) в определении хода дальнейшего морфогенеза.

Другая серия работ была выполнена Л. А. Мартыновым [154]. С использованием механических измерений и соответствующего математического аппарата он показал, что ряд моментов морфогенеза ацетабулярии (например, формирование зонтика из нерасчлененной верхушки) может быть представлен как результат потери механической устойчивости под влиянием постепенно повышающегося внутреннего тургорного давления.

В последнее время появилось несколько моделей самооргани-

зации морфогенезов животных, в которых не только учитываются механические напряжения, но и формулируются клеточные механизмы их генерации. Важно также, что эти модели являются замкнутыми, т. е. что они описывают не только прямые, но и обратные связи между напряжениями и деформациями. Рассмотрим две такие модели.

Первая из них предложена Остером, Марри и Харрисом [157, 158] для мезенхимных морфогенезов. Отправной точкой для нее явились описанные выше (см. гл. 2) данные Харриса с соавторами о том, что фибробласты, посеянные на субстрат, передающий механические напряжения, расщеляются на отдельные скопления. Иными словами, возникают неоднородности клеточного расположения без предварительной химической разметки. Авторы моделируют этот процесс, исходя из представлений о близкодествующих силах межклеточной адгезии, способствующих образованию клеточных скоплений, и дальнедействующих, практически мгновенных силах упругих напряжений субстрата, которые порождаются агрегирующими клетками, но препятствуют неограниченному росту данного клеточного скопления. Если силы адгезии аналогичны близкодествующей активации в модели Гирера — Мейнхардта, то порождаемые ими упругие силы аналогичны дальнедействующей ингибции; следующее клеточное скопление будет образовываться лишь на достаточном удалении от уже имеющегося. Авторы используют в своей модели около десяти параметров, описывающих свойства клеток (коэффициенты их квазидиффузионных случайных движений с учетом чувствительности к неоднородностям субстрата, силу растяжения субстрата клетками, скорость размножения и пр.), свойства субстрата (коэффициенты его упругости и вязкости), а также геометрические параметры исследуемой области (ее длина, ширина и их отношение). Для модели характерна взаимозаменяемость ряда параметров: например, потеря устойчивости однородного состояния может быть достигнута как повышением силы растяжения субстрата клеткой, так и возрастанием жесткости субстрата или плотности клеточного расположения. Такая взаимозаменяемость хорошо отражает эквивалентность биологического морфогенеза — способность достижения одного результата различными путями. Кроме того, в данной модели ясно видна четкая зависимость результата морфогенеза от геометрии области: если на квадратном участке возникло одно клеточное скопление, а затем этот участок вытянется в одном направлении, то скопление потеряет устойчивость и расщепится на два, расположенные по длинной оси. Красивое приложение этих выводов к морфогенезу конечности позвоночных будет рассмотрено в гл. 4.

Наряду с привлекательными сторонами данной модели в ней можно найти ряд недостатков как с формальной, так и с биологической точки зрения. Модель в ее теперешнем виде излишне перегружена переменными и весьма громоздка. Притом она описывает лишь простейшие, монотонные и сугубо локальные морфогене-

зы, сводящиеся к расчленению мезенхимной массы на одинаковые клеточные скопления. Возникает желание построить механокинетическую модель для более сложных морфогенезов, обладающих свойствами целостности и, в частности, способных к эмбриональным регуляциям. Такие морфогенезы осуществляются прежде всего на материале эпителиальных пластов. Предложенная для их описания модель названа моделью эпителиальных морфогенезов на основе упругих сил и контактной поляризации клеток (сокращенно модель УС—КПК [126, 127]).

Эта модель исходит из описанного выше (см. гл. 2) явления контактной поляризации клеток (КПК) и ее конкуренции с упругими тангенциальными натяжениями, возникающими в эпителиальных пластах как раз под действием КПК: если на некотором участке пласта клетки поляризуются в направлении, перпендикулярном пласту, то они, при условии механической закреплённости концов пласта, упруго растягивают другие его участки. Допускается, что все клетки пласта потенциально способны (компетентны) к КПК, но поляризация тех из них, которые растянуты уже поляризованными клетками, будет подавляться. Такая ситуация легко воспроизводится на эксплантатах однородных эмбриональных тканей (например, боковой мезодермы), в которых сомкнутая группа (домен) клеток, поляризовавшихся (случайно или по желанию экспериментатора) раньше других, растягивает соседние клетки и препятствует их поляризации.

Модель разработана пока в основном для одномерных систем и рассматривает следующие две ситуации: 1) порождаемые КПК упругие натяжения распространяются бездекрементно по всему периметру рассматриваемого одномерного клеточного «пласта»; 2) упругие натяжения постепенно угасают, не доходя до границ «пласта».

Первая ситуация описывается уравнением

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} = f(p_i) + D \frac{\partial^2 p_i}{\partial x_i^2} + k\epsilon(p_i - \langle p \rangle). \quad (14)$$

Здесь x — линейная координата клетки в пласте; p — показатель поляризации клеток, выбранный так, что $p=0$ соответствует изодиаметрической клетке, $p>0$ — клетке, поляризованной нормально к пласту, $p<0$ — клетке, растянутой вдоль пласта; ϵ — коэффициент связи между поляризацией клетки и развиваемой ею активной силой, направленной в сторону дальнейшей ее поляризации; $\langle p \rangle$ — средний по всему пласту показатель клеточной поляризации. Видно, что первые два члена правой части соответствуют таковым уравнения (8), описывающего движение фронта волнового перепада. Более конкретно, член $f(p_i)$ выражает кинетику поляризации отдельно взятой i -й клетки; эта кинетика на основании приведенных выше (с. 84) экспериментальных данных может считаться бистабильной и соответствовать знакомой нам кривой третьего порядка (см. рис. 6, Б). Второй член правой части выражает близкодействие: контактную передачу поляризации

от одной соседней клетки к другой. В модели этот процесс рассматривается как «диффузия поляризации».

Наиболее интересен третий член, описывающий дальное действие через посредство упругих натяжений, передающихся практически мгновенно и влияющих на среднюю по пласту поляризацию $\langle p \rangle$. Его смысл таков. Если показатель поляризации данной i -й клетки выше среднего по пласту (клетка уже существенно поляризовалась), то этот член вносит положительный вклад в ее дальнейшую поляризацию; если тот же показатель меньше среднего по пласту (клетка растянута уже поляризованными клетками), то этот член замедляет ее дальнейшую поляризацию. Последнее и отражает ингибирующий дальнедействующий эффект упругих натяжений. Именно это дальнее действие и является в данной модели средством контроля поляризации индивидуальных клеток со стороны целого.

Аналитическое и машинное исследование уравнения (14) привело к следующим основным выводам. При определенном, не слишком малом значении параметра ke однородное неполяризованное состояние пласта становится метастабильным, а при дальнейшем росте этого параметра — неустойчивым. Это значит, что в метастабильной области под влиянием достаточно сильного поляризационного возмущения, а в неустойчивой области при ничтожно малом таком возмущении пласт начнет путем движения волны поляризации от источника возмущения расслаиваться на домены поляризованных и домены растянутых клеток. На некотором расстоянии от края пласта волна остановится (рис. 26, А). Такой же результат будет, если вместо одного поляризующего возмущения будут поданы два пространственно сближенных возмущения. Особенно интересно, что отношение длин поляризованного и растянутого доменов при неизменных параметрах и жесткой закреплённости концов пласта постоянно и не зависит от абсолютной длины пласта. Следовательно, данная модель в неограниченных пределах воспроизводит феномен скейлинга (масштабной инвариантности), лежащий, как мы знаем, в основе дришевских регуляций. Заметим, что с точки зрения данной модели для обеспечения скейлинга ни одна клетка не должна обладать информацией о своем положении в целом: единственное, что она должна «ощущать», — это поляризацию ближайшего соседа и общее упругое растяжение пласта. Иными словами, данная модель объясняет масштабно инвариантное расчленение клеточных пластов, не требуя понятий типа позиционной информации.

При достаточно раздвинутых поляризующих возмущениях и больших значениях ke возникает, в виде младшей моды, также и биполярное расслоение пласта (рис. 26, Б). В этом случае постоянно (не зависит от длины пласта) отношение суммы длин обоих поляризованных доменов к длине неполяризованного.

Если наложить на систему дополнительное (внешнее) растяжение, то согласно модели длина поляризованного домена уменьшится; при ослаблении растяжения она, напротив, увеличится.

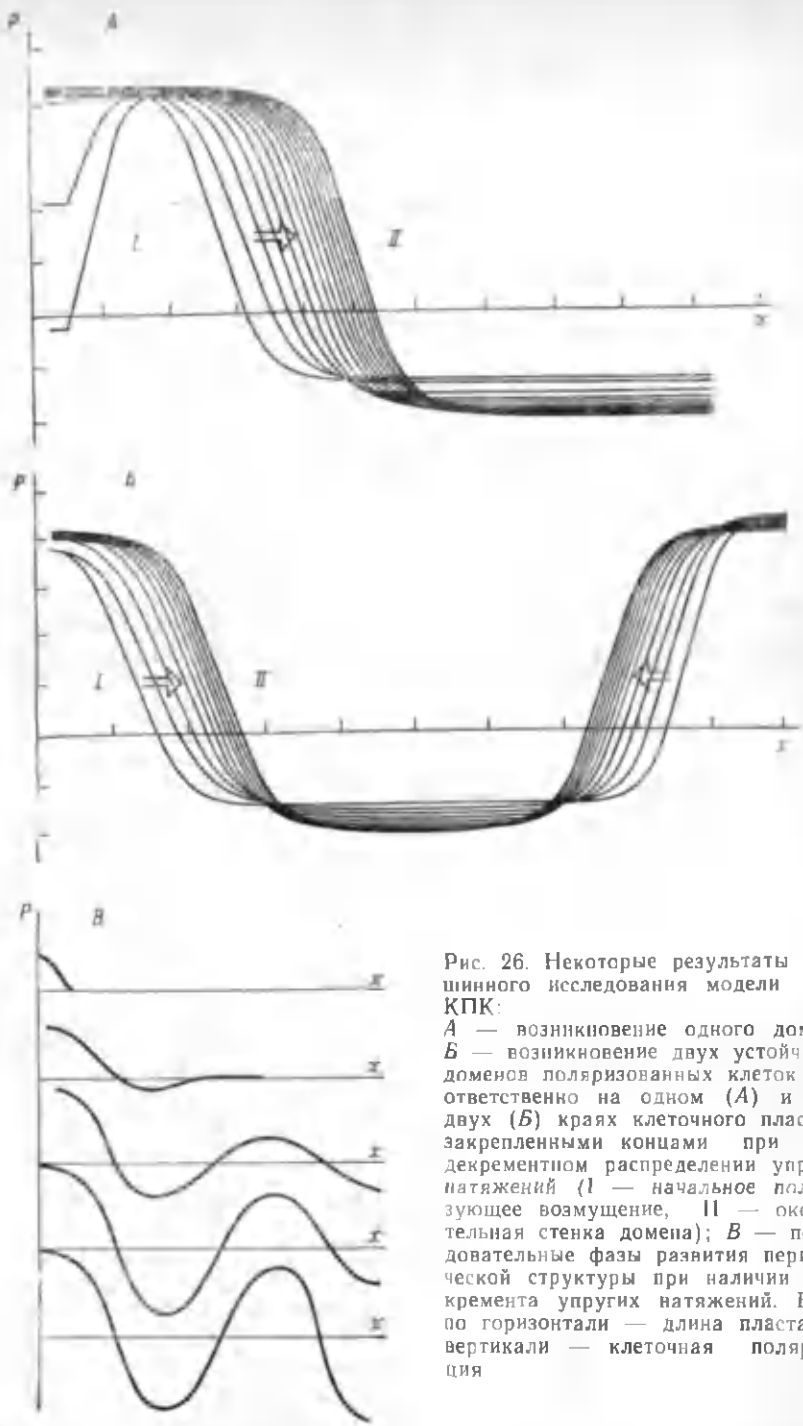


Рис. 26. Некоторые результаты машинного исследования модели УС-КПК:
 А — возникновение одного домена,
 Б — возникновение двух устойчивых доменов поляризованных клеток соответственно на одном (А) и на двух (Б) краях клеточного пласта с закрепленными концами при бездекрементном распределении упругих натяжений (I — начальное поляризующее возмущение, II — окончательная стенка домена); В — последовательные фазы развития периодической структуры при наличии декремента упругих натяжений. Везде по горизонтали — длина пласта, по вертикали — клеточная поляризация

В ненатянутом пласту граница между доменами будет размытой и распределение поляризации будет полностью определяться локальными возмущениями; такая система не обладает внутренней устойчивостью.

Вторая ситуация (наличие декремента упругих натяжений) описывается уравнением, аналогичным (14), но отличающимся от него более сложным выражением для дальнедействующих упругих сил. Это уравнение мы не приводим и сообщим лишь результаты его машинного анализа; подчиняющиеся ему системы должны постепенно расчленяться на периодические домены поляризованных и неполяризованных клеток постоянных абсолютных размеров (рис. 26, В). Такие системы свойством масштабной инвариантности не обладают.

Область применимости модели УС—КПК достаточно широка, так как практически все эпителиальные морфогенезы — от гаструляции и до закладки плакод органов чувств — начинаются с выделения доменов поляризованных клеток. Ряд конкретных примеров будет рассмотрен ниже. Модель допускает и несложную экспериментальную проверку, которая успешно осуществляется. Хотя сама по себе эта модель описывает лишь начальную разметку эпителиальных пластов, а не их последующие формоизменения, она, как будет показано позже, хорошо «стыкуется» с моделями, непосредственно такие изменения описывающими.

Глава 4. ДИНАМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ЭТАПОВ МОРФОГЕНЕЗА

Эта глава занимает центральное положение в монографии. В ней мы будем применять к реальным морфопроцессам как общие подходы и конкретные модели, изложенные в 1-й и 3-й главах, так и сведения о субмикроскопических основах морфогенеза, сводка которых давалась во 2-й главе. Наши главные задачи будут состоять в том, чтобы составить представления о многоуровневой динамической структуре каждого этапа морфогенеза и постараться понять, как из предыдущего этапа может выводиться последующий. Выполнение этих задач облегчается тем, что, несмотря на колоссальное стадийное и видовое разнообразие морфопроцессов, ранний морфогенез практически всех многоклеточных животных естественно распадается на одни и те же последовательные этапы: оогенез, дробление (в конце которого выделяют еще этап бластуляции) и гастрюляцию. На более поздних стадиях развитие разных типов животных начинает резко между собой различаться, и на этих стадиях мы ограничимся рассмотрением морфогенеза одних лишь позвоночных. Мы исследуем морфогенез их осевых зачатков и затем обсудим некоторые наиболее общие закономерности морфогенеза зачатков органов.

МОРФОГЕНЕЗ ЯЙЦЕКЛЕТКИ ДО НАЧАЛА ДРОБЛЕНИЯ [ПРОМОРФОГЕНЕЗ]

Общепринято, что «формирование яйцеклетки... это не прелюдия к развитию, а само развитие, и притом едва ли не очень ответственная его часть — когда закладывается самый фундамент проморфологической организации...» (Астауров, цит. по [159]). Этот этап развития, называемый часто проморфогенезом, весьма своеобразен как в чисто формальном отношении, так и по тем материальным субстратам, на которых он разыгрывается. С формальной стороны своеобразие заключается в том, что морфогенез яйцеклетки может быть почти исчерпывающе описан как ряд последовательных понижений порядка симметрии. Действительно, до начала своего роста ооцит не обладает определенной полярностью и может рассматриваться как «статистический шар» (в том смысле, что направления его последующей поляризации равновероятны). На этом этапе, следовательно, его симметрия может выражаться символом $\infty/\infty \cdot m$. Затем в ходе роста и особенно созревания ооцита происходит устойчивое выделение полярной оси, т. е. переход к симметрии $\infty \cdot m$. Вслед за этим, часто в момент оплодотворения или активации яйцеклетки, выделяется плоскость

зеркальной симметрии, соответствующая сагиттальной плоскости будущего организма; поворотная симметрия при этом утрачивается и общий порядок симметрии понижается до $I \cdot m$. Все эти этапы диссимметризации связаны, как правило, с изменениями внутренней структуры, а не формы раннего зародыша; поэтому их следует отнести к категории цветосимметричных. Интересно, что последнее правильно и в буквальном смысле, так как поляризация и сагиттализация ряда яйцеклеток сопровождаются перераспределением окрашенных компонентов ооплазмы.

Энантиоморфная диссимметризация, приводящая, как мы уже знаем, к потере плоскости симметрии, проявляется на макроуровне у большинства зародышей также достаточно рано. Нередко она выражается в диссимметричном расположении blastomerov и наступает еще до потери поворотной симметрии (см. рис. 2, A_1 , A_2). Большой же частью энантиоморфизация выявляется уже после выделения сагиттальной плоскости и, таким образом, понижает симметрию зародыша до порядка I . Следует различать случайную (статистическую) и закономерную (постоянную) энантиоморфизацию. При первой левые и правые копии некоторой морфоструктуры возникают случайно и примерно в равном количестве в пределах организма или популяции; это особенно характерно для листорасположения у растений. Во втором случае, характерном для зародышей животных, число копий одного типа резко преобладает над зеркальными вариантами.

Закономерная морфологическая энантиоморфизация отличается от всех других процессов понижения порядка биологической симметрии тем, что должна основываться на генетически детерминированном энантиоморфизме молекулярных или субмикроскопических структур. Некоторые предположения о таких структурах уже высказывались в гл. 2. Однако как природа молекулярного энантиоморфизма зародышей, так и условия его перехода на макроуровень продолжают оставаться одной из наименее изученных и труднейших проблем биологического морфогенеза. Можно только заметить, что формально такой переход является типичной эмергенцией и, по-видимому, может протекать лишь тогда, когда предыдущая, более симметричная макроорганизация потеряла устойчивость.

Материальным субстратом описанных преобразований являются ооплазма и кортикальный слой яйцеклеток. Ооплазма весьма гетерогенна и наряду с субмикроскопическими структурами содержит, как правило, много частиц, видимых даже при сравнительно малых оптических увеличениях: гранулы желтка и пигмента, жировые включения и др. В ходе симметричных перестроек происходят их перемещения, названные ооплазматической сегрегацией. Ооплазматическая сегрегация легко наблюдаема, однако судя по всему, она является лишь внешним отражением невидимых перестроек, происходящих по преимуществу в кортикальном слое яйцеклетки. Этот слой лишь в последние годы становится доступным для изучения [160, 161].

Под понятием кортикального слоя (кортекса) чаще всего объединяют плазматическую мембрану яйцеклетки и лежащий под ней (иногда образующий ворсинки) слой микрофиламент и микротрубочек общей толщиной примерно 0,5 мкм. Синтез и сборка компонентов кортикального слоя происходят в течение оогенеза; весьма важные моменты достройки кортекса, в результате которых он приобретает сократимость как при искусственных надразегах [181], так, по-видимому, и в норме, происходят при разрыве зародышевого пузырька, т. е. в начале периода созревания. Другой важный момент быстрой перестройки кортекса — это момент оплодотворения, или активации яйцеклетки. У многих типов яйцеклеток в это время исчезают ворсинки и радиальное расположение микрофиламент сменяется на тангенциальное (параллельное поверхности).

Поляризация яйцеклетки

В некоторых случаях полярность ооцита может быть выявлена еще в начале периода его роста. Например, у насекомых, химеровых рыб, амфибий, курицы уже в молодых, лишь только начавших расти ооцитах ядро заметно смещено к будущему анимальному полюсу. Хромосомы ооцитов червя *Allobophora calliginosa* уже в профазе первого деления созревания сильно сдвинуты к одному полюсу ооцита, в данном случае к вегетативному. У ряда кишечноротовых и некоторых костистых рыб ядро смещается к периферии ооцита лишь в последних фазах оогенеза, незадолго до делений созревания.

Более отчетливым проявлением ооплазматической сегрегации является концентрация желтка в вегетативном полушарии яйцеклетки, а также перемещения других ооплазматических включений и растворенных в ооплазме веществ вдоль полярной оси яйцеклетки. Однако уже давно было показано, что полярность самой яйцеклетки и расположение борозд последующего дробления не изменяется (за исключением очень немногих видов), если путем центрифугирования сместить компоненты ооплазмы из их обычных положений. Возникла мысль, что в яйцеклетках имеется более устойчивый носитель полярности, нежели вещества ооплазмы. Практически единственной такой структурой может быть кортикальный слой. Попытаемся выяснить, на чем может быть основана поляризация кортикального слоя и как поляризованный кортекс может влиять на структуры ооплазмы.

Естественно, что поляризацию кортикального слоя наблюдать гораздо труднее, чем самой ооплазмы. Для этого требуются специальные методы исследования клеточных мембран, которые начали разрабатываться лишь в последние годы. К настоящему времени наши знания о поляризации кортикального слоя еще весьма фрагментарны. Одно из наиболее ярких проявлений поляризации кортикального слоя наблюдается в яйцеклетках моллюсков, обладающих полярными лопастями.

Формирование полярных лопастей начинается в период большого роста ооцитов. Предполагается, что они образуются в местах контакта ооцита с фолликулярными клетками. У брюхоногих моллюсков *Nassarius*, *Crepidula* и *Vuccinum* уже ко времени первого деления созревания поверхность будущей лопасти резко отличается от остальной поверхности яйца и носит название вегетативного полярного пятна [162]. Вегетативное полярное пятно покрыто многочисленными складками или выростами — микровиллями, иногда ветвящимися. Это показывает, что в области вегетативного пятна имеется избыток плазматической мембраны. В отличие от прочей поверхности яйцеклетки мембрана вегетативного пятна не покрыта рутенийокрашиваемым гликопротеидным слоем, что, возможно, свидетельствует об интенсивном синтезе здесь новой мембраны.

Кроме того, в полярных лопастях моллюсков *Bithynia* и *Crepidula* обнаружены особые везикулярные тельца, формирующиеся в течение оогенеза из эндоплазматического ретикулума [163]. Иногда в полярных лопастях наблюдается большое скопление митохондрий. Однако митохондрии, как и другие компоненты ооплазмы полярной лопасти (рибосомы, желток), вряд ли имеют морфогенетическое значение. Действительно, если их отогнать из лопасти с помощью центрифугирования, а потом лопасть отрезать будут наблюдаться те же дефекты развития (отсутствие целомической мезодермы), что и при отрезании нормальной лопасти. Другое дело везикулярные тельца: если их сместить центрифугированием из лопасти, то удаление последней уже не скажется на ходе развития [163]. Следовательно, именно везикулярные тельца, а также, возможно, вновь синтезированная плазматическая мембрана лопастей придают последним их морфогенетическое значение.

У яйцеклеток других видов животных структурные основы кортикальной полярности скрыты еще глубже в субмикроскопической области и выявляются с большим трудом. Работы в этой области ведутся группой голландских авторов на яйцеклетке шпорцевой лягушки. Используя метод замораживания-скальвания, им удалось показать, что в оплодотворенной яйцеклетке шпорцевой лягушки имеются достоверные анимально-вегетативные различия в концентрации частиц размером около 8 мк, расположенных между двумя слоями плазматической мембраны [164]. Функция этих частиц остается неизвестной. Позже методом фотоотбеливания были показаны значительные анимально-вегетативные различия в латеральной подвижности мембранных липидов, причем эти различия резко возрастают после оплодотворения яйцеклетки. В ней липиды анимального полушария почти полностью иммобилизованы, а у липидов вегетативного полушария подвижность примерно на два порядка выше [165].

Вокруг яйцеклетки этого же вида зарегистрировано электрическое поле, свидетельствующее о преимущественной концентрации ионных каналов в анимальном, а насосов — в вегетативном по-

лушарии [73, 74]. Неясно однако, насколько эти данные можно экстраполировать на яйцеклетки других видов.

На какие структуры яйцеклетки и каким образом поляризованный кортекс может воздействовать? Уже говорилось, что поляризованный кортекс каким-то образом ориентирует движения частиц ооплазмы и определяет, более или менее точно, их окончательную локализацию. Существенную роль в ооплазматической сегрегации играет микрофиламентарный слой кортекса. Например, некоторые этапы сегрегации в крупных яйцеклетках трубочника с двумя противоположными полярными плазмами блокируются цитохалазином [166]. Определенные компоненты ооплазмы у асцидий (так называемая миоплазма, за счет которой формируется мускулатура хвоста и мезенхима) непосредственно связаны с актином кортекса [167]. Интересно также, что ооплазматическая сегрегация у асцидий зависит от градиентов свободного Ca^{2+} в яйцеклетке: если апплицировать к одному краю яйцеклетки субстрат, содержащий кальциевый ионофор, то именно с этого края будет возникать так называемый оранжевый ооплазматический серп, из которого впоследствии формируется материал хорды [168]. Эти данные подтверждают, что полярность кортекса в нормальном развитии может быть основана на асимметричном распределении ионных каналов, создающих подобные градиенты; ионы в свою очередь могут влиять на функцию микрофиламент.

Для последующего этапа морфогенеза дробления особенно важно взаимодействие кортекса с веретенами делений созревания и дробления и с клеточным ядром зиготы. Эти взаимодействия обоюдные: с одной стороны, именно веретена делений созревания (точнее, как показано на яйцеклетках моллюсков, веретено второго деления созревания [169]) определяют место будущего анимального полюса, т. е. поляризуют кортекс; с другой — поляризованный кортекс явно влияет на положение и ориентацию веретен и ядер делений дробления. Это сказывается, например, в том, что ядро и веретено первого деления дробления у многих яйцеклеток стремятся расположиться ближе к анимальному полюсу яйцеклетки, причем это расположение восстанавливается после центрифугирования быстрее, чем возвращаются в свои обычные положения частицы смещенной ооплазмы [170]. Такая тенденция сохраняется и при подавлении клеточных делений дробления.

Полярная лопасть также влияет на положение ядер зиготы и тем самым на размеры анимальных бластомеров. У *Crepidula* деление бластомера *D*, содержащего полярную лопасть, приводит к образованию меньшего анимального бластомера (*1d*), нежели деление партнеров бластомера *D*, не обладающих полярной лопастью. При удалении лопасти размеры всех анимальных бластомеров уравниваются. Поскольку анимальные бластомеры максимально удалены от полярной лопасти, на положение ядер влияет весь кортикальный слой яйца, а не только ближайшие его участки. При этом кортекс полярной лопасти как бы отталкивает от себя ядра [170].

Механизмы влияния кортекса на ядра и веретена почти не изучены. Известно лишь, что миграция ядер под анимальный кортекс в яйцах многощетинкового червя *Chaetopterus* подавляется колхицином и, следовательно, зависит от микротрубочек. В дробящихся яйцах рака *Artemia* ядра могут быть сдвинуты от центра к периферии яйца под действием циклогексимида — ингибитора синтеза белка [170].

Можно думать, что во многих типах яйцеклеток именно определенное положение клеточного ядра зиготы и веретена первого деления — едва ли не единственная «информация», передающаяся от поляризованного кортекса на последующие стадии развития. Действительно, в яйцеклетках аскариды [171], гребневиков [172] и гидрактиний [173] искусственное смещение ядра зиготы или веретена первого деления дробления не искажало ход дробления и всего последующего развития, хотя, естественно, ориентация осей дробления относительно исходной анимально-вегетативной полярности яйцеклетки при этом отличалась от нормальной. Это и заставляет заключить, что у данных видов с поляризацией кортекса может не быть связано ничего морфогенетически важного сверх факторов, ориентирующих ядра и веретена.

Впрочем, этот вывод нельзя считать всеобщим. Так, у Спиральной смещение веретена первого деления дробления относительно полярной оси приводит к необратимым аномалиям дальнейшего развития, хотя ход самого дробления при этом существенно и не нарушается. Только повороты веретена, не связанные с его наклонами относительно полярной оси (т. е. в одной и той же широтной плоскости), не приводят к нарушениям развития [170]. Следовательно, у Спиральной анимально-вегетативная полярность кортекса (причем именно и только она, а не какие-либо иные возможные его неоднородности) оказывает какое-то дополнительное влияние на развитие, не сводящееся к установке ядер и веретен. В заключение упомянем еще о двух важных особенностях поляризации кортекса.

1. Хотя, как отмечалось, нередко поляризация кортекса четко связана с локальными внешними факторами (точкой прикрепления ооцита к стенке гонады, положением веретена деления созревания и др.) и, таким образом, подчиняется правилу П. Кюри, известны и другие примеры: поляризация яйцеклетки фукуса может происходить в совершенно однородной в смысле освещенности, аэрации и других признаков внешней среде [174]. Как мы увидим позже, много аналогичных фактов известно в связи с сагиттализацией яйцеклетки. Из них следует, что к моменту поляризации или сагиттализации яйцеклетки исходное более симметричное состояние кортекса становится неустойчивым или по крайней мере метастабильным.

2. Свойство быть поляризованным и поддерживать нормальные полярные пропорции областей яйцеклетки относится к кортексу как к целому и не связано жестко с каким-либо определенным его участком. Это следует из таких опытов.

По крайней мере от зрелых неоплодотворенных (а в некоторых случаях и от оплодотворенных) яйцеклеток можно оторвать значительные фрагменты анимального кортекса и ооплазмы, причем не нарушается ни полярность, ни пропорциональность дробления. Такие опыты ставились на яйцеклетках голожаберных моллюсков, многощетинкового червя *Chaetopterus*, морских ежей, где отрывали фрагмент в 1/2 объема яйца, и даже асцидий, характеризующихся наибольшей «мозаичностью». На яйцеклетках прудовников и мидий удавалось получить нормальное развитие также при отрыве части вегетативного материала яйца, хотя он содержал структуры типа полярных плазм (цит. по [175, с. 86]). С другой стороны, если удалить до оплодотворения анимальную половину яйцеклетки *Dentalium*, то произойдет строго пропорциональное уменьшение объема полярной лопасти; некоторое уменьшение лопасти произойдет и при той же операции после оплодотворения [176]. Все эти данные говорят о том, что в поляризованных яйцеклетках до начала дробления возможны регуляции дришевского типа, связанные с восстановлением масштабной инвариантности благодаря тому, что оставшиеся в составе яйцеклетки частицы кортекса и ооплазмы изменяют свою исходную морфогенетическую судьбу в соответствии с положением в новом целом.

Если ставить вопрос о моделировании процесса поляризации кортекса, то именно два отмеченных выше свойства следует положить в основу модели: поляризация должна инициироваться сравнительно слабым толчком или в пределе вообще возникать из неустойчивости и должна представлять собой автокаталитический распространяющийся по кортексу процесс, контролируемый размерами целого. Можно думать поэтому, что искомая модель была бы формально близкой к модели УС—КПК (гл. 3), хотя, конечно, клетки должны быть заменены другими структурными единицами. За последние естественно принять частицы кортекса, связанные с ионными каналами и насосами, а за автокаталитический распространяющийся процесс, инициируемый слабым толчком или неустойчивостью, — рост концентрации этих частиц в какой-либо области кортекса. Не исключено, что и на этих стадиях развития связь с целым осуществляется путем упругих натяжений, передающихся через микрофиламентарный слой. Очень показательно, что натяжения кортекса начинают выявляться в момент созревания яйцеклетки, т. е. именно в момент устойчивой поляризации кортекса. Подобная модель, описывающая автокаталитическую поляризацию распределения ионных каналов, развития в работе [177].

Интересные соображения о топологических принципах поляризации яйцеклеток выдвинули Е. В. Преснов и В. В. Исаева [177а]. Известно, что любое векторное поле на трехмерной поверхности (и, в частности, на сфере) должно иметь по крайней мере одну, а в общем случае нечетное число особых точек — разрывов поля (обиходный пример: покрытый волосами шар нельзя расчесать, не образовав «макушки», тогда как тороидальную поверхность

можно). Сферическое векторное поле яйцеклетки может быть образовано, например, молекулами кортикального актина, поскольку их полимеризация, как говорилось в гл. 2, идет векторизованно, от одного конца молекулы к другому. Такое поле должно иметь как минимум одну точку разрыва, которая и станет предположительно полюсом яйцеклетки. Можно представить себе, что в поляризуемом кортексе происходит «блуждание» многих точек разрыва поля, одна из которых впоследствии стабилизируется. Данный процесс соответствует переходу от неустойчивой к устойчивой структуре кортекса.

Сагиттализация яйцеклеток

Она протекает в разных группах яиц различно и на разных стадиях развития. Наиболее изучены в этом отношении яйцеклетки амфибий. У шпорцевой лягушки еще в растущих ооцитах замечены асимметричные относительно полярной оси неравномерности распределения желтка. Однако столь ранние признаки сагиттализации являются, по-видимому, нестойкими. Во всяком случае, в нормальном развитии яиц амфибий, как это было показано еще в XIX в. Ньюпортом и Ру, сагиттальная плоскость определяется местом вхождения сперматозоида. На стороне яйца, противоположной точке проникновения сперматозоида, возникает особая зона — серый серп, из которого развивается впоследствии дорсальная губа бластопора (первичный организационный центр). Образование серого серпа и знаменует собой устойчивую сагиттализацию яйцеклетки. Поэтому следует прежде всего рассмотреть, что представляет собой эта структура и каков механизм ее формирования.

Свое название серый серп получил потому, что он представляет собой зону, свободную от субкортикального пигмента, расположенного под поверхностью остальной части анимального полушария и придающего ему черную окраску. Эта зона возникает в результате оттока пигмента к точке вхождения сперматозоида. Однако отток пигмента — далеко не единственное смещение оплазматических компонентов, сопровождающее сагиттализацию. В яйце хвостатой амфибии *Discoglossus pictus* в течение первых двух часов после проникновения сперматозонидов происходят интенсивные перемещения желточных гранул, гликогена и цитоплазматической (вероятно, рибосомальной) РНК [178]. Эти перемещения приводят к тому, что на дорсальной стороне возникает значительно более крутой градиент концентрации названных компонентов, чем на вентральной. В частности, на дорсальной стороне в области серого серпа примыкающее к кортексу скопление наиболее крупных желточных гранул (так называемая «желточная стена») граничит со свободной от желтка дорсальной цитоплазмой, содержащей многочисленные везикулы эндоплазматического ретикулума и, по-видимому, синтетически весьма активной. Предполагается, что все перемещения вызваны направленными сокращениями кор-

тикального слоя, а сами сокращения — воздействием на кортекс полярных лучистостей обоих пронуклеусов, преимущественно мужского.

Уже более ста лет тому назад М. Борн открыл, что образование дорсальных структур (бластопора) можно вызвать в необычном месте поверхности яйцеклетки, поворачивая ее вокруг горизонтальной оси вскоре после оплодотворения и удерживая ее около получаса в повернутом положении. В позднейших работах [179, 180] показано, что бластопор возникает в том месте, где стекающий вниз после поворота желток образует приповерхностную «желточную стенку». При этом если поворачивать яйцеклетку точкой вхождения сперматозоида вниз, то бластопор образуется, как и в норме, на презумптивной дорсальной стороне (рис. 27, А),

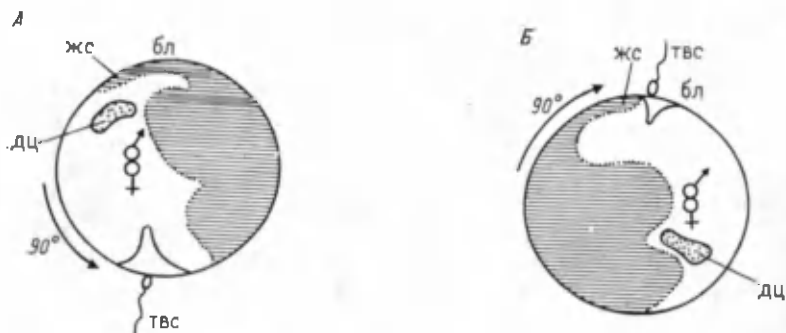


Рис. 27. Ооплазматические факторы сагитализации в яйцеклетке амфибий. Показана структура яйцеклетки, повернутой вокруг горизонтальной оси на 90° вниз (А) или вверх (Б) относительно точки внедрения сперматозоида (твс):

бл — место образования бластопора, дц — дорсальная цитоплазма, жс — желточная стенка (по [179])

но если повернуть этой точкой вверх, — бластопор образуется на презумптивной вентральной стороне, несмотря на то, что дорсальная цитоплазма остается на противоположной стороне (рис. 27, Б). Отсюда следует, что ни в цитоплазме, ни в кортикальном слое сразу после оплодотворения не образуется каких-либо незаменимых специфических детерминант дорсальной стороны: локализация последней определяется, судя по приведенным данным, общей конфигурацией желтка, неспецифически воздействующего на кортикальный слой яйцеклетки.

К интересным выводам приходят авторы исследования по детерминации дорсовентральной полярности (ДВП) у зародышей костистых рыб [180а]. По их данным, «ДВП поддерживается асимметричной структурой натяжений, возникающих сначала на границе бластодермы с желточным мешком, а позже — на границе раздела бластодермы, перибласта и желточного мешка. Вплоть до начала гаструляции детерминация ДВП лабильна и связана не с различиями в составе материала бластодермы, а с общей

поляризацией клеточных потоков». Описанные авторами натяжения в бластодиске костистых рыб вполне гомологичны таковым, появляющимся у зародышей амфибий на более поздних стадиях и ориентирующим у них движения гастрюляции и нейруляции (см. ниже). У костистых рыб из-за фактического выпадения инвагинационной гастрюляции морфогенетическая роль полей натяжений проявляется на более ранних стадиях развития.

Динамическая структура проморфогенеза

Попытаемся теперь на основе всего сказанного выделить главные уровни переменных проморфогенеза и описать отношения между ними, используя четыре типа сформулированных в гл. I межуровневых отношений. Прежде всего — что мы примем за динамические переменные проморфогенеза, т. е. за наиболее быстрые переменные, в которых и проявляется его реальный морфогенетический результат? Мы полагаем, что к этой категории следует отнести перемещения составных частей ооплазмы, кортекса, митотических веретен и клеточных ядер. Быстрота смещений ооплазматических включений, веретен и клеточных ядер известна: они смещаются как под влиянием внешних сил, так и спонтанно на расстояния, сопоставимые с размерами целой яйцеклетки, за времена порядка минут или, самое большее, немногих десятков минут. Перемещения частиц кортекса исследованы слабее, но, судя по опытам электрофореза ионных каналов на яйцеклетках бурых водорослей [74] и по световой инактивации липидов кортекса яйцеклетки шпорцевой лягушки [165], скорости их латеральных движений не меньше обычных для мембранных рецепторов скоростей, т. е. тоже порядка микрометров в минуту.

Более медленные переменные естественно распадаются на два уровня, которые, как мы увидим из дальнейшего, гомологичны уровням более поздних этапов морфогенеза. Верхний мы можем назвать уровнем медленных биохимических переменных (в дальнейшем мы его будем называть уровнем биохимических переменных). Речь идет о процессах синтеза, транспортировки и отложения различных морфогенетически важных факторов в течение оогенеза. Из этого обширного круга процессов для нас наиболее важны те, которые имеют отношение к построению кортекса: встраивание в плазматическую мембрану рецепторов, ионных каналов и насосов, синтез и сборка микрофиламент и др. Сюда же следует отнести и гормонзависимые процессы, ведущие к созреванию яйцеклетки [181]. Процессы этой категории, как и вообще процессы оогенеза, могут протекать очень долго — десятки дней, месяцы и даже годы (млекопитающие). Для них характерна малая степень региональной специфичности, если таковая вообще имеется.

По всем этим показателям данные процессы более всего подходят к роли параметров. Однако они действуют не непосредственно на динамические переменные, а на процессы промежуточного

уровня, которые особенно характерны для биологического морфогенеза. Речь идет о процессах установления достаточно обширных и плавных (за исключением некоторых особых точек) неоднородностей, для которых РО (см. с. 47) имеет порядок микроны — десятки микрон. На рассматриваемом отрезке развития сюда относится поляризация, а затем и сагиттализация кортекса. Характерные времена этих процессов определяются длительностью пребывания кортекса в поляризованном, а затем в сагиттализованном состояниях. Мы уже знаем, что кортекс приходит в устойчиво поляризованное состояние, как правило, в момент созревания, а в сагиттализованное — в момент оплодотворения. Наиболее эффективное действие на динамические переменные как поляризованный, так и сагиттализированный кортекс оказывает в период до первого деления дробления (по большей части несколько часов от момента созревания или оплодотворения). В период раннего дробления асимметрия кортекса также проявляется (см. ниже), но затем постепенно исчезает, заменяясь другими пространственно организующими факторами.

Смысл и необходимость учета этого уровня будут ясны, если проанализировать взаимоотношения всех трех уровней на протяжении проморфогенеза. Обсудим прежде всего их устойчивость-неустойчивость. Динамические переменные на протяжении всего проморфогенеза характеризуются сами по себе неустойчивым поведением, что следует как из чисто механических соображений (легкость и быстрота их смещений внешними факторами), так и, что особенно важно, из вышеприведенных данных о возможности изменений их морфогенетической судьбы. Действительно, из фактов нормального развития яйцеклеток после удаления их фрагментов следует возможность переопределения судьбы частиц как кортекса, так и ооплазмы, а из аналогичных результатов опытов по смещению веретена первого деления дробления следует, что и полюсы веретена не определяют специфичность того участка яйцеклетки, в который они попадут. Биохимические переменные, напротив, обладают на всем протяжении оогенеза весьма устойчивым поведением, не подверженным ощутимым воздействиям со стороны низших уровней. Рассмотрим теперь процессы поляризации и сагиттализации кортекса в целом. Окончательно поляризованный, как и окончательно сагиттализированный кортекс, устойчиво хранит достигнутую степень симметрии. Однако в начальные периоды каждого из последовательных симметричных переходов кортекс очень чуток к воздействию динамических переменных, которые и инициируют его перестройки (веретена созревания — поляризацию кортекса, потоки ооплазмы и желтка — сагиттализацию); иногда, как мы видели, кортекс и не нуждается в действии локальных диссимметризаторов. Это говорит о том, что в данные периоды кортекс в целом существенно метастабилен или прямо неустойчив (это может проявляться, например, в возможности придать малыми воздействиями разную направленность процессам группировки ионных каналов или каких-то других мембранных

частиц). Длительность «сагиттальной неустойчивости» определима из эксперимента и составляет для яйцеклетки амфибий время порядка 0,5—1 ч после оплодотворения: в этот срок можно переопределить с помощью поворота положение дорсальных структур. Длительность «полярной неустойчивости» в точности неизвестна, но она, возможно, занимает какой-то сопоставимый промежуток времени перед созреванием и в течение его.

К обоим неустойчивостям кортекса «подводится» медленными изменениями биохимических переменных. Иными словами, эти неустойчивости параметризуются данными переменными. Конкретно это должно выражаться в постепенном создании, благодаря работе биохимических переменных, условий для быстрого перемещения частиц кортекса с последующим их закреплением в новом положении.

Теперь мы можем окончательно классифицировать межуровневые отношения в проморфогенезе. Ограничимся анализом отношений промежуточного и низшего уровня как биологически наиболее интересными. В периоды устойчивости уровня «кортекс в целом» между ним и уровнем динамических переменных господствуют дришевские отношения; судьба частиц ооплазмы, а также ядер и веретен есть функция от их положения относительно поляризованного, а затем и сагиттализованного кортекса. В периоды же неустойчивости кортекса в целом между ними устанавливаются эпигенетические отношения — взаимодействие двух равно неустойчивых процессов.

Эпигенетические отношения — сравнительно редкая ситуация в развитии, так как они несовместимы с установлением или поддержанием четкой пространственной организации и могут завести систему к непредсказуемому исходу. Но на данном этапе развития зародышу нечего терять: он еще не обладает пространственной организацией и ему «безразлично», какая именно точка кортекса станет анимальным полюсом или будет соответствовать сагиттальному меридиану и какие частицы ооплазмы будут там находиться. Вместе с тем пространственная организация должна быть установлена возможно скорее. В этой ситуации действие эпигенетической системы, по-видимому, оправдано.

Промежуточный уровень «кортекс в целом» — первый по ходу развития уровень — хранитель макроморфологии. Как мы позже увидим, макроморфологические результаты, достигнутые и закрепленные на этом уровне, станут начальными условиями для функционирования аналогичных, позже возникающих уровней.

ДРОБЛЕНИЕ И БЛАСТУЛЯЦИЯ

Период дробления достаточно полно описывается в курсах эмбриологии, и мы здесь напомним лишь то, что необходимо для создания картины его динамической структуры. Период дробления принято разделять на два этапа [182]. Первый этап, называемый до некоторой степени условно этапом синхронного дробления, ха-

рактируется более или менее синхронными делениями всех бластомеров или ближайших потомков одного бластомера, а также, что главное, следующими фундаментальными свойствами: отсутствием заметных признаков активности генома самого зародыша (синтезируемые белки транслируются с матриц, запасенных еще в оогенезе) и отсутствием G_1 -фазы клеточного цикла, являющейся на более поздних этапах развития самой длительной по сравнению с другими фазами. На следующем этапе, называемом периодом асинхронных делений дробления, или бластуляции, эти признаки заменяются на обратные: начинается трансляция на геноме зародыша, в клеточном цикле появляется G_1 -фаза.

У различных видов относительная продолжительность каждого периода может быть различной: если у морских ежей синхронными являются 4—6 первых циклов делений, то у таких далеко отстоящих друг от друга групп, как круглые черви и млекопитающие, синхронность нарушается уже после первого деления дробления. Соответственно рано пробуждается и активность генома зародыша [183], т. е. переход к стадии бластуляции связан прежде всего с резкой перестройкой структуры клеточного цикла.

В сравнительном аспекте дробление можно разделить на детерминативное и недетерминативное. Если дробление детерминативное, то именно в его ходе определяется морфогенетическая судьба бластомеров; при недетерминативном дроблении окончательная судьба клеток определяется значительно позже. Наиболее характерные примеры детерминативного дробления — спиральное дробление моллюсков и кольчатых червей, билатеральное дробление круглых червей и некоторых других групп. К формам с недетерминативным дроблением относятся в основном вторичноротые — иглокожие и позвоночные. После этих вступительных замечаний начнем рассмотрение различных переменных синхронного дробления. Период бластуляции мы рассмотрим позже.

Переменные, связанные с клеточными циклами делений дробления

В период дробления можно выделить по крайней мере два уровня переменных, причем нижний из них жестко обуславливает верхний. Нижний уровень представлен процессами, лежащими в основе каждого из клеточных циклов периода дробления, а верхний представляет собой накопитель, или «счетчик» этих циклов. Иными словами, данные уровни связаны между собой как движение минутной и часовой стрелок или, по М. Эйгену и П. Шустеру [184], как цикл и гиперцикл.

Рассмотрим сначала переменные, связанные с клеточными циклами. Обозначим их как T_n -переменные. При этом мы исходим из терминологии Т. А. Деллаф, обозначившей как T_0 продолжительность цикла первого деления дробления и показавшей, что эта длительность может являться инвариантным счетчиком времени событий раннего развития [185]. Подчеркнем, что под T_n -

переменными мы будем понимать не только чисто временные, но также и пространственные процессы, разворачивающиеся в связи с n -м делением дробления.

Чем дальше продвигаются исследования в данном направлении, тем яснее становится сложная, комплексная структура T_n -переменных. Уже сейчас можно сказать, что в их состав входит несколько относительно автономных циклических процессов с довольно близкими характерными временами. Это циклические события, разыгрывающиеся в кортикальном слое дробящейся яйцеклетки, в ее цитоплазме, цикл редупликации центриолей, а также события, связанные непосредственно с клеточным ядром: распад и сборка ядерной оболочки, конденсация-деконденсация хромосом и другие. Мы рассмотрим лишь некоторые процессы, связанные преимущественно с кортикальным слоем.

В дробящихся яйцеклетках амфибий были обнаружены периодические изменения оптических и механических свойств поверхности, прокатывающиеся волнами от анимального к вегетативному полюсу с частотой, равной частоте нормальных делений дробления [186]. Каждая такая волна состоит в действительности из двух: сначала прокатывается волна расслабления кортекса, затем волна его сокращения и повышения жесткости. Эти данные ярко демонстрируют пространственную развернутость T_n -переменных, их связь с процессами типа автоволн. Вскоре было обнаружено [187, 188], что описанные процессы протекают также и в безъядерных фрагментах яйцеклеток, причем с частотой, близкой или несколько большей нормальной. Отсюда следует их относительная автономность от процессов, протекающих в клеточных ядрах.

Данные об относительно независимых цитоплазматических периодах были получены и в дробящихся яйцеклетках морских ежей. Там отмечены колебания концентрации сульфгидрильных групп цитоплазматических белков, совпадающие с ритмикой дробления (к началу каждого деления концентрация SH -групп повышалась); эти колебания сохраняли свою частоту при подавлении делений ядра зиготы [188]. Вместе с тем в яйцеклетках морских ежей отмечена определенная независимость ритмов кортикальных и цитоплазматических колебаний; первые связаны, очевидно, с перестройкой системы микрофиламент, вторые — преимущественно с перестройкой микротрубочек [189]. Полной схемы регуляции периодических процессов, связанных с клеточными циклами в дробящейся яйцеклетке, пока что нет. Неясно, применима ли в какой-то мере к T_n -переменным схема колебательных процессов, предложенная Стерном (см. гл. 2), или другие, ей подобные.

Перейдем теперь к вопросу о счете или накоплении последовательных делений. То, что такой счет имеет место и определяет временные рубежи многих важных событий раннего развития, следует уже из того, что и перестройка клеточного цикла при переходе к бластуляции, и наступление гастрюляции приурочены к определенным номерам делений. Например, в яйцеклетках шпорцевой лягушки синхронно или метакхронно (анимально-вегетатив-

ной волной) проходят первые 12 делений, а гастрюляция начинается на 14-м или 15-м делении. Момент перехода к бластуляции связан, по-видимому, с достижением критического ядерно-плазматического отношения в каждом из бластомеров [182], но момент начала гастрюляции с ним не связан и, возможно, определяется более непосредственно числом прошедших делений (циклов репликации ДНК).

Другой счетчик, связанный с циклами репликации ДНК, обнаружен в яйцеклетках асцидий. Он определяет начало синтеза ацетилхолинэстеразы, которое наступает точно после 8-го цикла репликации ДНК независимо от того, прошло ли при этом то же самое число цитотомий. Действие таких ДНК-репликативных счетчиков связывают с процессами деметилирования ДНК в последовательных актах репликации, что может привести к активации генома [188].

В раннем развитии известны, однако, события, приуроченные к определенному времени, но наступающие в это время и в отсутствие циклов репликации ДНК. Одно из таких событий — выделение микромеров на вегетативном полюсе яйцеклетки морского ежа, происходящее в норме на 4-м делении дробления, но наступающее в это же самое время и при полном или частичном подавлении делений. Показано, что это событие требует прохождения четырех *SH*-циклов, т. е. оно основано на «счете» сульфгидрильных часов (хотя не все авторы с этим согласны — см. [190] и ниже).

Один из самых загадочных феноменов раннего развития — гастролоподобные потоки пигмента и желтка, наблюдающиеся в зрелых, но неоплодотворенных яйцеклетках *Rana pipiens* точно в то же время, в какое у них должна была бы наступить нормальная гастрюляция. Эти движения наступают и заканчиваются в должное время даже при удалении ядра яйцеклетки и обнаруживают определенное сходство с нормальными гастрюляционными движениями на электронно-микроскопическом уровне [188]. Если эти движения — не артефакт дегенерации яйцеклетки, то они вновь указывают на присутствие автономного от ядерных процессов счетчика времени, локализованного в цитоплазме или кортикальном слое. Эти движения, таким образом, никак не могут быть связаны с ДНК-репликативными счетчиками, но связаны ли они с кортикальными или *SH*-счетчиками — неизвестно.

Рассмотрим теперь одно из важнейших пространственных событий, протекающих в каждом цикле делений дробления, — ориентацию митотических веретен.

Митотические веретена и их взаимодействие с кортикальным слоем

Ориентация митотических веретен делений дробления — главный, хотя и не единственный фактор, определяющий взаимное расположение бластомеров. Для понимания механизмов ориента-

ция важно то обстоятельство, что окончательное расположение веретена относительно осей яйца или данного blastomera устанавливается не сразу: на стадии метафазы ориентация веретена может отклоняться от окончательной на несколько десятков угловых градусов (в яйцеклетке аскариды — до 90°). Окончательная ориентация достигается к стадии анафазы путем поворота растущего веретена, часто сопряженного с возвратными качаниями. Во всех этих поворотах решающую роль играют полюсы веретена, точнее — полярные лучистости (звезды), образованные микротрубочками, отходящими от центриолей. Устранение хромосомного аппарата не сказывается на этих процессах.

Чем определяется окончательная установка веретена: какими-то вложенными в него внутренними факторами, взаимодействием с кортикальным слоем данного blastomera или, может быть, описанными выше «счетчиками» делений дробления? Что касается последнего фактора, то лишь один пример указывает на его возможную роль в ориентации веретена: отделение микромеров у морского ежа в результате склонения веретена данных делений дробления к вегетативному полюсу именно на 4-м SH-цикле. Однако показано [191], что микромеры выделяются в меньшем количестве или не выделяются вовсе, если была нарушена геометрия предшествующих делений и соответственно структура межblastomерных контактов. Результаты этой работы и большинства других исследований указывают на то, что решающим фактором ориентации веретена деления дробления данного blastomera является его форма, определяемая в первую очередь контактами с соседними blastomерами. Такой вывод соответствует классическим, сформулированным еще на рубеже нашего века правилам дробления О. Гертвига. Второе правило гласит: «Ось веретена зависит от формы и дифференцировки протоплазматического тела таким образом, что оба полюса веретена расположены в направлении наибольшей протяженности протоплазматической массы».

Одно из наиболее ясных экспериментальных подтверждений этого правила получено сравнительно недавно на яйцеклетках моллюсков [170]. Нормально в двух первых blastomерах моллюска прудовика веретена располагаются параллельно друг другу в общей контактной зоне обоих blastomеров, т. е. вдоль длинной оси последних. Однако если протяженность контактной зоны искусственно уменьшать (действием трипсина или ЭДТА), то чем больше форма blastomеров приближается к сферической, тем более вариабельной и независимой друг от друга становится ориентация обоих веретен. Такой результат позволяет отвергнуть для данного случая как «внутриверетенные» факторы, так и счетчики делений в качестве определителей ориентации веретена и подчеркивает ведущую роль формы blastomера (которая в свою очередь определяется контактами с соседними blastomерами).

Механизмы, лежащие в основе «ощущения» веретенами формы поверхности blastomера, в точности неизвестны. Однако исходя из ведущей роли звезд и из постепенного приобретения удли-

нящимся веретеном окончательной ориентации, можно думать, что удлиняющиеся веретена как бы «ощупывают» кортекс микротрубочками звезд, причем именно от кортекса исходят сигналы для сборки или разборки микротрубочек.

В поздних фазах митоза, а именно в анафазе, наблюдаются обратные влияния веретена на кортекс, осуществляющиеся, возможно, через те же звезды. Эти влияния определяют формирование следующей межбластомерной борозды точно в экваториальной плоскости веретена. Если до стадии анафазы сместить механически веретено из его нормального положения, то борозда пройдет в необычном для себя месте, но снова в экваториальной плоскости веретена [170]. Такой эффект связан, по-видимому, с какими-то влияниями со стороны звезд веретена на встраивание частиц плазматической мембраны. Механизм этих влияний в точности неизвестен.

С динамикой веретен и формированием межбластомерных контактных зон тесно связаны и процессы ооплазматической сегрегации, которые продолжают на первых делениях дробления, приобретая, быть может, на этих стадиях даже большее значение, чем в оогенезе. Упомянем лишь о двух примерах таких процессов. 1. У многих форм с детерминативным дроблением на стадии 2—8 бластомеров происходят вегетоанимальные перемещения материалов, определяющих образование апикальных структур личинки (например, апикального хохолка ресничек, присущего личинкам типа трохофоры, или фотоцитов гребневиков). По-видимому, эти материалы перемещаются в основном вдоль меридиональных контактных зон [192]. 2. В яйцеклетках некоторых видов моллюсков с полярными плазмами попадание последних в один из двух первых бластомеров определяется характерным ростом борозды 1-го деления дробления, огибающей сформированную ранее полярную плазму с какой-либо стороны. Если искусственно (путем сдавливания яйцеклетки) заставить борозду рассечь полярную плазму пополам, то каждый из двух первых бластомеров сформирует целую личинку.

Возвращаясь к морфологии дробления, заметим, что выполнение второго правила Гертвига и заложение межбластомерной борозды в экваториальной плоскости каждого последующего веретена достаточны для соблюдения основной закономерности дробления большинства яйцеклеток, за исключением многожелтковых — ортогональности последовательных веретен, т. е. ориентации двух, а в некоторых случаях и трех последовательных веретен во взаимно перпендикулярных плоскостях. Действительно, такая ориентация непосредственно вытекает из второго правила Гертвига. Для этого надо только, чтобы начальное отношение длинного и короткого поперечников яйцеклетки или бластомера не превышало 2:1. В более сплюснутых бластодисках в соответствии с теми же правилами определенное число последовательных веретен располагается в одной и той же плоскости, параллельной длинной оси бластодиска.

Ортогональность практически полностью объясняет радиальный тип дробления. Однако при спиральном и других вариантах дробления, относящихся к детерминативному типу, важную роль играют еще и взаимные смещения blastomeres, к разбору которых мы переходим.

Движения blastomeres и топологические перестройки при детерминативном дроблении

Движения blastomeres могут быть разделены на анафазные и интерфазные. К анафазным движениям относятся характерные взаимные энантиоморфные повороты отделяющихся друг от друга (находящихся на стадии анафазы) blastomeres спирально дробящихся яиц моллюсков. У так называемых декстральных (правовращающих) форм в ходе этих поворотов ближайший к наблюдателю blastomer каждой пары поворачивается по часовой стрелке, а дальний — против часовой относительно оси, соединяющей эти два blastomeres. У синистральных (левовращающих) форм повороты идут в обратном направлении (см. стрелки на рис. 2, A_1 , A_2). Именно в результате blastomeres поворотов дробящиеся яйцеклетки, а затем и взрослые особи приобретают морфологическую правизну или левизну. Молекулярные основы энантиоморфных поворотов, по-видимому, как-то связаны с генетически детерминированной структурой отдельных микрофиламентов субкортикального слоя или всего этого слоя в целом [170]. Вопрос этот, однако, далек от ясности.

Интерфазные движения blastomeres имеют иную природу и приводят к переупаковкам blastomeres обычно в сторону возрастания их связности (количества соседей). Так, первые четыре blastomeres у яиц некоторых видов круглых червей вначале могут быть расположены линейно, Т-образно или крестообразно, но затем путем интерфазных движений образуют плотную ромбическую упаковку. Интересно, что у аскариды в ходе дальнейшего дробления анимальные blastomeres левой стороны тела вновь образуют ромб, а их правые партнеры — Т-образную фигуру. Таким образом, и интерфазные движения в какой-то мере подчиняются энантиоморфным факторам.

Тенденция интерфазных движений к созданию плотных упаковок не означает, что они основаны на чисто пассивном стремлении системы к механическому равновесию, как предполагали старые авторы [153]. Об активности этих движений свидетельствуют, например, интенсивные цитоплазматические течения в blastomeres аскариды при переходе Т-образной конфигурации в ромбическую. После третьего деления дробления у круглых червей наблюдается другое интерфазное движение: один из вегетативных blastomeres, «расталкивая» соседние, устанавливает контакты с наибольшим количеством других blastomeres, в том числе и анимальных. У круглого червя *Enopleus brevis* этот вегетативный blastomer дает начало энтодерме.

У Спиралей аналогичные процессы можно обозначить как «катастрофы связности». Они состоят в том, что на определенной стадии дробления один из потомков бластомера *D* (занимающего иногда наравне с бластомером *B* наибольшую площадь вегетативной поверхности яйцеклетки) продвигается своим внутренним концом или же полностью погружается в полость бластоцеля, устанавливая контакты с анимальными бластомерами (микромерами). У прудовика так ведет себя один из крупных вегетативных бластомеров, идентифицируемый согласно своему последующему развитию как *3D*. Во время паузы в дроблении, возникающей на стадии 24 бластомеров, он увеличивает число своих соседей от 6 до 24 [193]. Так же ведет себя на стадии 32 бластомеров аналогичный бластомер у моллюска *Patella*. У других видов «катастрофы связности» имеют более локальный характер и выражаются в уходе с поверхности дробящейся яйцеклетки анимальных бластомеров, идентифицируемых как потомки бластомера *2d* у *Dentalium* и у двустворчатых моллюсков и бластомера *4d* у *Crepidula*.

Одно из ближайших последствий «катастрофы связности» состоит в том, что увеличивший связность бластомер делится неодновременно со своими партнерами по вегетативному квартету. Иными словами, изменяются характеристики его клеточного цикла. Предполагается, что именно это определяет особенности его дальнейшей судьбы: потомки увеличивших связность бластомеров (бластомер *4d*, а иногда и *2d*) получают преимущественное развитие и формируют мезодермальные (*4d*) и большинство эктодермальных (*2d*) структур. Эти же бластомеры дают материал спинной стороны зародыша. Таким образом, катастрофы связности являются одновременно дифференцирующими и диссимметризирующими процессами. Увеличение связности можно предотвратить инкубацией ранних зародышей в слабых растворах хлористого лития. В этих случаях топология клеточных контактов становится более вариабельной и они остаются радиально-симметричными [194]. Следовательно, по крайней мере у некоторых Спиралей устойчивая диссимметризация возникает именно благодаря катастрофе связности, т. е. не раньше чем на стадии 24—32 бластомеров.

Тогда как у видов с гетероквадрантным дроблением и полярными лопастями заранее предопределено, какой из бластомеров увеличит связность (им будет бластомер, содержащий полярную лопасть), у видов с гомоквадрантным дроблением такой предопределенности, как оказалось, нет: при удалении одного из двух вегетативных бластомеров, контактирующих между собой на вегетативном полюсе (это бластомеры *B* и *D*, неразличимые у гомоквадрантных форм), более чем в 90% случаев связность увеличивает оставшийся бластомер (очевидно, что если бы потенции к увеличению связности были заложены только в одном из двух контактирующих бластомеров, при удалении «вслепую» одного из них такой исход мог бы ожидаться не более чем в 50% случаев). В некоторых случаях такую же роль мог выполнять даже один из

бластомеров, не контактирующих между собой (*A* или *C*) [193]. Кроме того, наблюдения нормального развития яйцеклеток *Rattella* показали, что внутрь вдвигаются и пытаются установить контакты с анимальными микромерами все четыре макромеры третьего квартета (*3A—3D*), но в конце концов их всех «оттесняет» бластомер *3D* (точнее говоря тот из контактирующих на вегетативном полюсе бластомеров, который постфактум получает это наименование).

Все это позволяет заключить, что «катастрофы связности» — события для данного бластомера в известной мере случайные и выглядящие как потеря устойчивости предыдущего состояния симметричной связности. Вместе с тем устанавливающаяся после «катастрофы связности» топология целого всегда одна и та же.

Динамическая структура периода синхронного дробления

Построим на основе изложенных данных схему многоуровневой структуры данного периода развития. Поскольку геном зародыша в этот период бездействует, наиболее верхний уровень можно отождествить с той группой переменных, которую мы обозначили как счетчик клеточных делений. Этот уровень непосредственно порождается более быстрыми T_n -переменными, которые, следовательно, образуют нижележащий уровень. Поскольку события, определяемые счетчиком, по большей части приурочены, как мы видели, к 8—12-му, иногда к 15-му делению дробления, характерные времена счетчика и T_n -уровня различаются примерно на порядок.

Действие счетчика на нижележащие T_n -переменные можно со значительной уверенностью охарактеризовать как параметрическое. Об этом свидетельствуют резкость изменения структуры клеточного цикла на определенном номере делений и сам характер процессов, связываемых со счетчиком, — будь то критическая величина ядерно-цитоплазматического отношения или, очевидно, связанное с этой величиной значение $[K^+]/[Na^+]$ в цитоплазме [195]. Параметры, вложенные в счетчик, можно, по крайней мере в первом приближении, считать пространственно однородными.

С другой стороны, T_n -переменные еще не образуют собой низшего уровня. Последний, т. е. уровень динамических переменных, для периода дробления имеет смысл связывать с теми же процессами, что и для проморфогенеза: с относительно быстрыми движениями полюсов митотических веретен, частиц ооплазмы в ходе ее продолжающейся сегрегации и частиц кортекса при формировании очерченных межбластомерных контактных зон. Характерные времена движений этих структур существенно меньше времени клеточного цикла. По отношению к последней группе процессов параметрами являются пространственные компоненты T_n -переменных, определяющие форму поверхности каждого делящегося бластомера. Действительно, мы уже видели, что форма бластомера, не

влияя непосредственно на динамику веретена, определяет его устойчивую ориентацию или же делает ее неустойчивой (в искусственно окруженных бластомерах).

Следовательно, для периода раннего дробления характерна по меньшей мере трехуровневая динамическая структура, причем каждый из двух верхних уровней параметрически влияет на ниже лежащий. С другой стороны, наблюдаются и отчетливые обратные влияния: уровень счетчика делений — это, как уже говорилось, гиперцикл, непосредственно являющийся суммой T_n -переменных, а пространственные компоненты последних (расположение борозд очередных делений дробления) зависят от динамических переменных (движений полюсов веретена). Поэтому межуровневые отношения в ходе дробления близки к эпигенетическим. Между «целым» и «элементами» в этом периоде развития еще не возникло той асимметрии отношений, которая характерна для более поздних стадий развития.

Однако перечисленный набор уровней достаточен для описания лишь недетерминативного дробления. Важно отметить, что именно в яйцеклетках данного типа в период дробления отсутствует связанная с целым дришевская система, определяющая судьбу бластомера как функцию от его положения. Подобное утверждение может вызвать недоумение — ведь как раз на недетерминативных яйцеклетках были получены первые данные, легшие в основу закона Дриша. Но при их анализе необходимо учитывать, на каких стадиях развития реально проявляется дришевская зависимость судьбы от целого. На яйцеклетках недетерминативного типа наиболее ярко она проявляется уже по окончании дробления, приблизительно с начала гастрюляции, когда и определяется судьба основных закладок. Другая, уже известная нам фаза дришевского поведения, присущая практически всем яйцеклеткам, относится к периоду до начала дробления; в этот период яйцеклетка, несмотря на удаление ее фрагментов, способна восстанавливать дробление по типу целого. Однако после начала дробления изолированные бластомеры уже дробятся «по типу части», демонстрируя утрату исходной целостной организации (связанной с кортикальным слоем). В некоторых случаях удается точно установить время этой утраты: на яйцеклетках морского ежа оно совпадает с моментом уплощения двух первых бластомеров по первой межбластомерной борозде [191]. Поэтому, как это ни парадоксально с точки зрения классической эмбриологии, именно яйцеклетки с недетерминативным типом дробления являются в известной степени мозаичными.

С другой стороны, как раз в яйцеклетках детерминативного типа обнаружены весьма существенные топологические перестройки, охватывающие если не всю дробящуюся яйцеклетку, то наиболее важные ее узлы и определяющие судьбу бластомеров с возросшей связностью (а через них — и судьбу ряда контактирующих с ними бластомеров). Эти топологические перестройки создают новый уровень, возникший путем эмергенции из потерявшего

устойчивость исходного расположения бластомеров (потеря устойчивости может быть функцией параметров типа счетчика делений). После своего возникновения этот уровень начинает дришевским образом влиять на судьбы увеличившихся связность бластомеров. Причем объектом дришевских воздействий являются уже знакомые нам T_n -переменные — ведь переопределение судьбы бластомера осуществляется через изменение времени его клеточного цикла. Возможность не увеличивать число переменных подчеркивает правильность их выбора. Таким образом, новый уровень, который мы назовем уровнем макротопологии, размещается согласно своей функции и характерным временам между уровнями счетчика делений и T_n -переменных ближе к первому.

Строго говоря, зародыши уровня макротопологии имеются и в яйцеклетках с недетерминативным дроблением. Во-первых, форма каждого в отдельности бластомера определяется не только им самим, а и контактами с соседями, образующими в масштабах всей яйцеклетки некоторую единую сеть. Во-вторых, и в недетерминативных яйцеклетках имеются районы со специфической топологией бластомеров. Однако такие структуры выражены значительно слабее и их роль в определении судеб бластомеров несравненно меньше, чем, например, у Спиралей. Макротопологический уровень становится чрезвычайно мощным у зародышей позвоночных лишь на более поздних стадиях развития.

Заметим в заключение, что если бы макротопологический уровень не влиял на судьбы отдельных бластомеров, мы имели бы дело с двухуровневой гольдфретеровской, а не дришевской системой. Нечто подобное, вероятно, имеет место при бластуляции зародышей с недетерминативным типом развития, к рассмотрению которой мы и переходим.

Бластуляция

Данный морфогенетический процесс состоит в формировании первичной полости зародыша (бластоцеля) в результате постепенного расхождения внутренних концов бластомеров. При всей простоте данного морфо процесса его механизмы до конца не ясны. Определенную роль здесь играет, по-видимому, тенденция антиклинально делящихся бластомеров к сохранению изодиаметрической формы. Понятно, что такая форма не могла бы сохраняться, если бластомеры оставались бы скрепленными в центре зародыша: тогда они имели бы форму узких клиньев.

Однако строгая сферичность типичных бластул, а также определенная механическая растянутость их стенок (особенно на стадии поздней бластулы) свидетельствуют о том, что форма бластулы осуществляется или по крайней мере поддерживается еще и избыточным гидростатическим давлением в полости бластоцеля. Избыточное давление может обеспечиваться осмотическими механизмами и быть связанным с возрастанием $[Na^+]$ в полости бластоцеля из-за перекачивания этого иона через клетки из на-

ружной среды. Поскольку при этом резко падает $[K^+]$ в бластоцеле и одновременно возрастает $[K^+]/[Na^+]$ в клетках стенки бластоцеля [196], возможно, что к поздней бластуле на обращенных к бластоцелю клеточных стенках появляется значительное количество Na^+ , K^+ -насосов, т. е. что эти клетки уже приобретают характерную для эпителиев электрическую полярность. В таком случае работающие в них механизмы могут соответствовать схеме Стерна (см. гл. 2). В этой связи интересно, что объем бластоцисты млекопитающих пульсирует с типичным для такого механизма периодом в несколько минут [Ю. А. Лабас, устн. сообщ.].

Заметим, что в яйцеклетках моллюска прудовика уже на стадии двух бластомеров происходит перекачка $NaCl$ в полость дробления и соответственно ее осмотическое раздувание, время от времени прерываемое выбросами воды наружу и спадением полости.

В заключительный период бластуляции происходит еще одно внешне малозаметное, но важное превращение, иногда называемое эпителизацией. Оно состоит в сглаживании стенки бластоцеля, возможно, за счет увеличения поверхностей контакта между боковыми стенками клеток. Такое сглаживание, а также сопутствующее ему формирование фибронектинового слоя [197] обеспечивает на более поздних стадиях развития удобный субстрат для миграции вворачивающихся клеток стенки гастроцеля.

В некоторых случаях, например у бластул иглокожих, площадь контакта между стенками клеток возрастает настолько, что клетки вегетативной стенки приобретают треугольные сечения с вершинами, обращенными в сторону бластоцеля [128]. Этот процесс можно рассматривать как наиболее раннее в онтогенезе проявление тенденции к контактной поляризации клеток, тем более что в нем обнаруживается зачаточная кооперативность (такие клетки расположены пучками).

Бластуляция — не просто заключительный этап дробления. Несложные эксперименты показывают, что бластуляция обладает по сравнению с дроблением качественной новизной: структурной устойчивостью целого. Яснее всего это проявляется в том, что «открытые» бластулы, как правило возникающие после удаления части бластомеров, замыкаются только в период бластуляции. У разрезанных бластул иглокожих замыкание проходит следующим образом. Сначала в стенке открытой бластулы возникает один или несколько резких изгибов, образованных пучками упомянутых выше треугольных клеток (рис. 28, а—в). В результате края разрезанной бластулы сближаются и затем смыкаются, причем иногда смыкание происходит с перекрыванием или складыванием краев (рис. 28, д, е). Только после замыкания складки расправляются и бластула приближается разными путями к шаровидной форме (рис. 28, г—о). Такая последовательность процессов подтверждает, что для сферизации бластулы в ней должно предварительно возникнуть замкнутое пространство, необходимое, возможно, для накачивания воды.

Нормальная бластула может возникнуть также из скопления

диссоциированных бластомеров, а у зародышей амфибий — даже из небольшого участка крыши бластоцеля. В последнем случае вырезанный фрагмент крыши сначала превращается в плотный округлый комок клеток, затем в нем появляется несколько небольших полостей — лакун, которые затем сливаются в одну, расположенную эксцентрично и прикрытую одним-двумя слоями

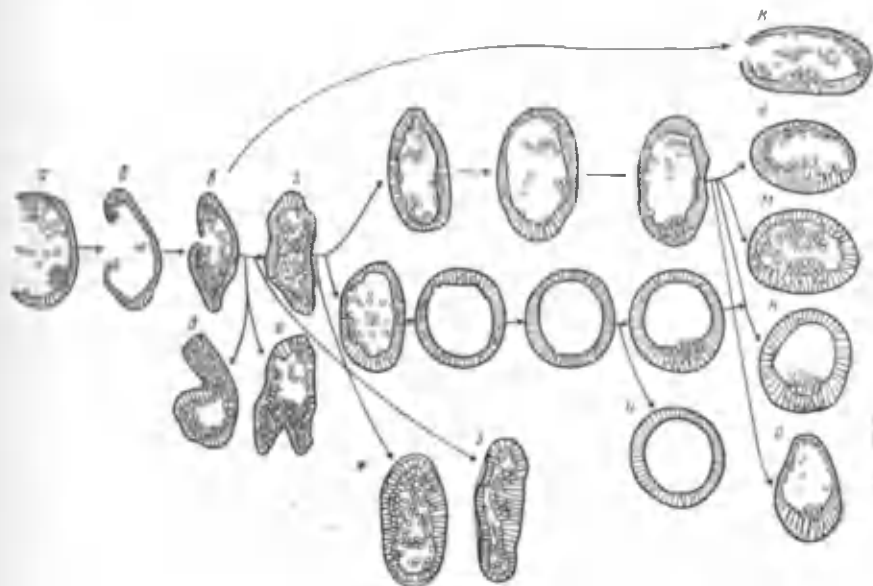


Рис. 28. Способы замыкания половинок разрезанных бластул морского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis*. Только формы л, м, н, о развиваются в личинок. Формы д, е, ж, з, и, к — тупиковые (по [128])

поверхностных клеток. Таким образом возникает миниатюрное подобие амфибластулы [88]. Данный процесс может быть, по-видимому, объяснен уже знакомыми нам факторами: увеличением поверхностей слияния между клетками и накачиванием воды в образующуюся полость. Очевидно, что оба фактора будут вести к слиянию первоначальной сети лакун в одну шаровидную полость. Ее эксцентричное расположение можно объяснить тем, что наиболее прочными контактами обладают именно клетки поверхностного слоя. Поэтому при слиянии многих рассеянных лакун в одну сферическую полость наиболее устойчивым будет такое ее положение, при котором она опирается на наружную стенку.

Таким образом, бластула обладает весьма высокой структурной устойчивостью, восстанавливаясь практически после любых начальных искажений формы. Бластуляция — едва ли не самый универсальный и ясно выраженный «эквивифинальный узел» онтогенеза.

Как описать эту устойчивость в терминах межуровневых отношений? Мы привыкли к тому, что устойчивость целого определяется дришевскими отношениями, связанными с метастабильностью, или прямой неустойчивостью судьбы частей, которые дифференцируются согласно своим положениям в устойчивом целом. Но восстановление формы бластулы не связано с изменением судьбы ее клеток. Как нормальный ход бластуляции, так и восстановление структуры бластулы основаны на локальных свойствах клеток, практически не связанных с их положением в целом, а именно на тенденциях к увеличению контактирующих поверхностей. Таким образом, устойчивость целого основана в данном случае на устойчивых свойствах отдельных клеток, она элементаристична. Перед нами относительно редкий, особенно в раннем развитии, пример гольцфретеровской системы. Этот вывод подтверждается следующим. Во-первых, как следует из приведенных выше данных, восстановление формы бластулы представляет собой не прямолинейное движение к цели, а стохастический, «поисковый» процесс. Во-вторых, и нормальная бластуляция, и особенно восстановление формы бластулы после ее нарушений связаны с повышением порядка симметрии. Оба этих свойства характерны как раз для гольцфретеровских систем.

С этим связана и своеобразная опасность бластуляции стать симметричным тупиком развития. Действительно, ни на одной из ранних стадий развития, начиная с оплодотворенной зиготы, развитие не останавливается так часто, как на стадии бластулы. Характерно, что у морских ежей не развиваются бластулы, наиболее близкие к идеальным сферам (например, рис. 28, *и*); обычно такие бластулы возникают из замкнутых анимальных половин разрезанных зародышей. Очевидно, что для дальнейшего развития необходимо сохранить некоторые отклонения от идеальной симметрии, которые в дальнейшем кооперативным путем могут усиливаться. У подавляющего большинства видов речь идет о сохранении, теперь уже на клеточном уровне, неоднородностей, возникших при поляризации и сагиттализации ооцита; после завершения бластуляции именно эти неоднородности становятся центрами гастрюляционных движений.

ГАСТРУЛЯЦИЯ

Сразу же по окончании бластуляции начинаются интенсивные перемещения частей зародыша или же расслоение его материала на внешний и внутренний клеточные слои. Совокупность процессов, приводящих тем или иным путем к расчленению тела зародыша сначала на два так называемых зародышевых листка — экто- и энтодерму, а затем (у всех многоклеточных выше кишечнополостных) и к выделению третьего, среднего листка (мезодермы), принято называть гастрюляцией. Обзор разнообразных путей и способов гастрюляции дается в курсах общей и сравнительной эмбриологии. Мы ограничимся обобщенным кинематическим

описанием главных способов гастрюляции, а затем на основе такого описания построим схему основных динамических уровней и их взаимоотношений на данном периоде развития.

Общая характеристика периода гастрюляции

Гастрюляция — это первый по времени морфопроцесс, протекающий уже при активном геноме зародыша и при окончательно выравненных (после их нарушения в оогенезе) ядерно-цитоплазматических отношениях. Поэтому клетки гастрюлирующего зародыша полностью активны в отношении как синтезов специфических белков, так и различных цитоскелетно-мембранных преобразований. С другой стороны, во всяком случае к началу гастрюляции значительная часть клеток (по крайней мере у зародышей большинства вторичноротых животных) еще не определила окончательно тип своей дифференцировки и способна его изменить при различных экспериментальных воздействиях. Основные (хотя и не окончательные) этапы детерминации клеток происходят именно в период гастрюляции, что, естественно, побуждает исследовать связи этих детерминационных явлений с морфопроцессами гастрюляции.

Практически для всех гастрюляционных морфопроцессов характерна отчетливая кооперативность клеточного поведения, едва лишь намечавшаяся на этапе бластуляции. Яснее всего эта кооперативность проявляется в уже знакомых нам процессах контактной поляризации клеток (КПК): гастрюляция начинается с появления более или менее протяженных сплошных областей, составленных клетками, активно растянутыми и поляризованными в направлении, поперечном образованному ими пласту. Лишь при наиболее примитивной, чисто деламинационной гастрюляции эти области охватывают весь периметр зародыша. При более совершенной гастрюляции путем инвагинации КПК приводит к образованию уже знакомого нам самоограниченного клеточного веера, окруженного им же тангенциально растянутыми клетками. Таким образом, уже начало инвагинационной гастрюляции связано с установлением закономерных полей механических напряжений, общая топологическая структура которых сохраняется неизменной в течение всей гастрюляции и которые образуют ее основной интегрирующий уровень. Сами же гастрюляционные движения, т. е. вворачивание (инвагинация, или инволюция клеточного материала) и другие сопутствующие ему перемещения, осуществляются главным образом за счет активных сокращений и связанных с ними сдвигов ранее поляризованных клеток. Рассмотрим конкретные примеры.

Гастрюляция у гидроидных полипов

Известно, что у гидроидных полипов нет инвагинационной гастрюляции. Как принято считать, образование внутреннего листка

у них осуществляется либо путем иммиграции (одно-, двух- или многополюсной) клеток в полость бластоцеля, либо, при отсутствии такой полости, путем непосредственного расслоения (деламинации) сплошной клеточной массы. Однако по крайней мере в некоторых случаях (пресноводная гидра) одной лишь иммиграцией дело не ограничивается: после ее завершения для полного разделения листков должна пройти еще и деламинация. Обратного же сказать нельзя: в плотных морулах для разделения листков достаточно одной лишь деламинации. Поэтому именно деламинацию можно считать основным компонентом гастрюляции у гидрополипов.

На гистологических срезах через деламинирующие зародыши видно, что сначала образуются сплошные зоны со сглаженными клеточными границами, которые потом сливаются (рис. 29, А, Б). Уже это говорит о том, что деламинация распространяется в виде сплошной волны от клетки к клетке. Наличие на краях зон деламинации групп косо-полярных клеток, а также поляризация почти всех клеток эктодермы после завершения деламинации говорят о том, что в основе последней может лежать КПК. Однако у гид-

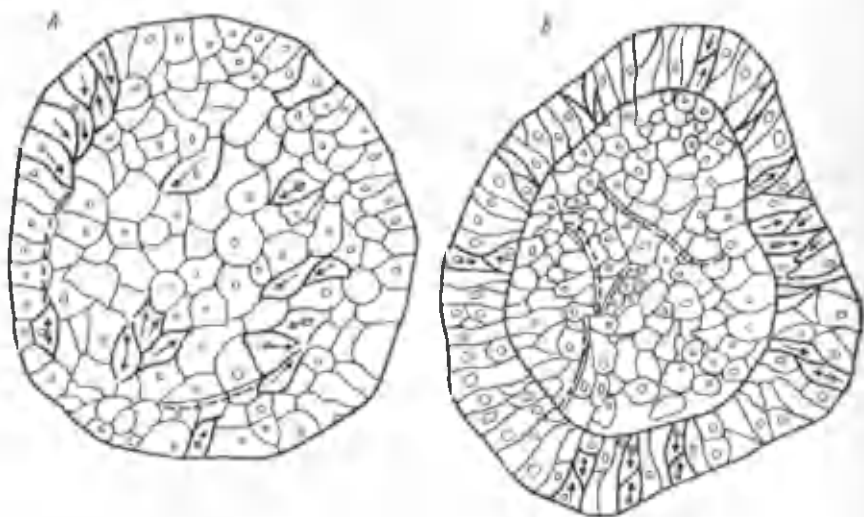


Рис. 29. Деламинация на последовательных стадиях развития (А, Б) гидроидного полипа *Clava multicornis* (по данным Т. В. Остроумовой). Пунктир — сглаженные клеточные стенки, жирными контурами обозначены поляризованные клетки. Стрелки направлены к острым «носикам» клеток

рополипов не происходит подразделения внешнего слоя на поляризованный и растянутый клеточные домены, что должно было бы следовать из модели УС—КПК. Кроме того, у них встречаются группы беспорядочно разбросанных поляризованных клеток (рис. 29, А). Все это может объясняться отсутствием заметных упругих напряжений, вязкопластичным состоянием эмбриональ-

ных тканей. И действительно, зародыши, искусственно деформированные до окончания деляминации, принимают любую навязанную им форму [117]. Именно благодаря отсутствию заметных упругих сил КПК в данном случае не выполняет присущую ей у более высокоорганизованных форм разметочную функцию, а осуществляет лишь опоясывающее расчленение зародыша на внешний и внутренний листки.

Гастрюляция у иглокожих

Ход гастрюляции у иглокожих подробно описан в многочисленных руководствах и считается как бы каноническим. Такое убеждение основано на четкой и простой разметке гастрюляции у этих форм: гастральное впячивание возникает строго на вегетативном полюсе и его стенка образуется в нормальном развитии из материала вегетативных макромеров, дающих энтомезодерму; более анимальный материал формирует эктодерму. Нет никаких сомнений в том, что начальные условия для такой разметки задаются кортикальной полярностью яйцеклетки. Но так же очевидно, что речь идет о задании лишь начальных условий, а не об установлении за сколько-нибудь долгий срок до гастрюляции детальной и необратимой предразметки клеточного материала. Действительно, даже из бластул (не говоря уже о более ранних зародышах), разрезанных по меридиану, образуются нормальные, масштабно-инвариантные гастрюлы, причем примерно половина их инвагинировавшего материала возникает из презумптивной эктодермы, вовлекающейся во впячивание вместе с вегетативным материалом [11]. Известно также, что гастральное впячивание может быть получено из чисто эктодермального материала анимальной части зародыша путем подсадки туда микромеров, которые сами в гастрюляции не участвуют, но действуют как ее индукторы.

Эти и многие другие данные показывают, что окончательная разметка клеточного материала зародышей иглокожих на инвагинирующий энтомезодермальный и неинвагинирующий эктодермальный происходит ненамного ранее начала гастрюляции. Что можно сказать о механизмах такой разметки? Предлагались модели, объясняющие масштабно-инвариантную разметку гастрюляции иглокожих взаимодействием двух противоположных градиентов: анимально-вегетативного и вегетоанимального, рассматриваемых как источники «позиционной информации» [146]. Однако эти модели уже на чисто формальном уровне (если даже не требовать от них интерпретации реальных клеточных механизмов гастрюляции) не могут объяснить масштабной инвариантности после произвольных взаимных смещений анимального и вегетативного материала в разных вариантах опытов (что уже обсуждалось в гл. 3, см. рис. 23 и комментарии к нему). Тем более не могли бы они объяснить трехмерную масштабную инвариантность, включающую в себя регуляции не только полярных, но и дорсовентральных пропорций. Подобные трудности неизбежны для всех химиче-

ских (реакционно-диффузионных) моделей при их приложении к более чем одномерным системам. Механические же модели, как мы знаем, свободны от этих трудностей. Попытаемся поэтому проинтерпретировать гастрюляционную разметку у зародышей иглокожих с помощью модели УС—КПК (см. гл. 3).

Такая попытка оправдывается прежде всего тем, что поляризация клеток предшествует их инвагинационным движениям: перед самой гастрюляцией именно клетки вегетативной области заметно вытягиваются в радиальных направлениях и становятся выше клеток других областей (см. рис. 28, л—о). Это не значит, однако, что клетки других, более анимальных районов в принципе неспособны (некомпетентны) к поляризации: при разрезаниях бластул, приводящих к слипанию их стенок (последнее указывает на устранение тургорного давления в бластоцеле), целые полосы поляризованных клеток возникали также и из анимального материала [128]. Следовательно, ограниченность области клеточной поляризации в норме может зависеть не от индивидуальных свойств клеток, а от упругих натяжений, поддерживаемых в стенках замкнутых бластул тургорным давлением в бластоцеле. Эти натяжения выявляются по расхождению краев рап после сепаровок как раз на стадии поздней (но не ранней) бластулы. Именно присутствие упругих натяжений, ограничивающих зону КПК, и может являться основным отличием инвагинационной гастрюляции от деламинационной, описанной выше для гидрополипов.

В свете модели УС—КПК роль начальных условий (будь это в чистом виде кортикальная поляриность или, что вероятнее, микромеры, возникающие на вегетативном полюсе под влиянием этой поляриности) сводится к поляризующему клетки возмущению. В отсутствие таких возмущений (например, в бластулах, образованных из чисто анимального материала без микромеров) поляризация клеток и гастрюляция отсутствуют. Два пространственно раздвинутых возмущения (например, нормальные и трансплантированные на анимальный полюс микромеры) приведут к биполярной гастрюляции (в соответствии с рис. 26, Б).

Более подробная интерпретация не только нормального, но и экспериментально модифицированного морфогенеза иглокожих на основе модели УС—КПК — дело будущего. Известные до сих пор данные не расходятся принципиально с этой моделью.

Что касается самой гастрюляции (образования впячивания), то по крайней мере первую ее фазу (продвижение вершины архентерона в анимальном направлении примерно на $1/3$ диаметра зародыша) можно интерпретировать как сокращение растянуто скошенного «клеточного веера» из поляризованных клеток (см. гл. 2, рис. 21, В). Дальнейшие фазы гастрюляции осуществляются, по-видимому, путем растяжения и уплощения стенок уже ввернувшегося архентерона, причем существенную роль на этом этапе играют механически растянутые плазматические нити (филоподии), посредством которых вершина архентерона прикрепляется к внутренней стенке бластоцеля [199].

Гастроуляция у зародышей амфибий [на примере бесхвостых]

Общее описание. Гастроуляция амфибий в чисто экстенсивном смысле весьма сложна. Прежде всего следует отделить процессы, протекающие непосредственно анимальнее дорсальной губы бластопора (супрабластопоральная область — СБО), от процессов, протекающих на остальной поверхности зародыша. Решающее значение для гастроуляции имеют процессы в СБО. Сходные процессы протекают, хотя несколько позже и с меньшей интенсивностью, в зонах, примыкающих к боковым и вентральной губам бластопора.

Первым относящимся к гастроуляции процессом у зародышей бесхвостых амфибий следует считать формирование на стадии поздней бластулы полос вытянутых клеток, идущих от углов бластоцеля к поверхности зародыша в области так называемой краевой зоны — будущей мезодермы. Эти клетки появляются вначале во внутренних слоях зародыша; на дорсальной стороне полосы вытянутых клеток значительно мощнее, нежели на вентральной. Несколько позже в эту полосу вовлекаются клетки наружного клеточного слоя зародыша (эпислоя), которые становятся колбовидными (кк, рис. 30, А). Именно здесь закладывается бластопор. Вскоре колбовидные клетки вместе с примыкающими к ним клетками эпислоя образуют характерный клеточный веер, сходный с таковым, изображенным на рис. 21, В. Несомненно, что его клетки активно сокращаются, способствуя инвагинации, как показано на том же рисунке. Однако возникающие здесь силы явно недостаточны для вворачивания через губу бластопора тех многослойных клеточных пластов, которые присущи зародышам бесхвостых амфибий. Активно способствующие вворачиванию процессы протекают здесь во всей толще клеточного материала. Один из таких процессов — характерное разрушение эпителиоидной структуры внутреннего клеточного слоя (гипослоя) при его подворачивании через дорсальную губу (рис. 30, Б). Такое разрушение облегчает вворачивание, и Р. Келлер [200] видит в нем один из главных факторов гастроуляции. Кроме того, непосредственно в области сгиба дорсальной губы действуют упругие натяжения и активные сократительные силы, направленные на раскрытие губы: вырезанная из зародыша и рассеченная по средней линии губа немедленно раскрывается даже на холоду, когда исключено действие активных сил. В нормальных же условиях, когда могут действовать и активные силы, раскрытие губы продолжается до ее полного уплощения [140]. Возникающие при раскрытии губы напряжения могут действовать двояко: способствовать либо продолжению вворачивания, либо, напротив, выворачиванию уже инвагинировавшего клеточного материала. Так как последнее механически затруднено (уже ввернувшийся материал прочно прикреплен к внутренней поверхности бластоцеля и активно движется по ней внутрь), а первое, напротив, облегчается из-за ослабления натяжения поверхностного слоя (см. ниже), оно и осуществляется.

В толще дорсальной губы все время идет также вегетопетальный рост деламинационной борозды, разделяющей свернувшийся и не свернувшийся клеточный материал. Если при нормальном ходе гастрюляции данный процесс мало заметен, то после экспери-

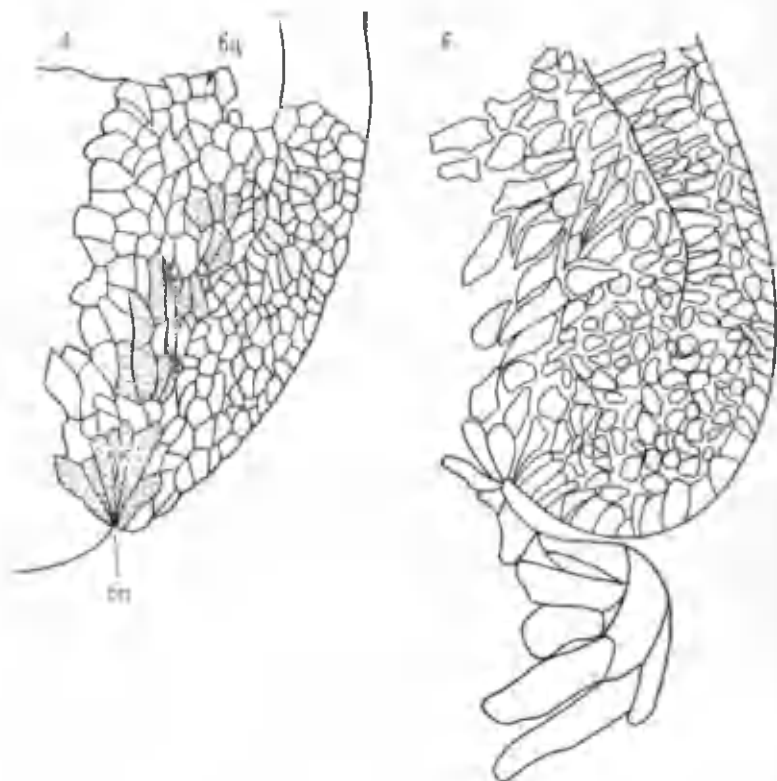


Рис. 30. Околобластопоральная область на двух последовательных стадиях гастрюляции у спорцевой лягушки: А — ранняя, Б — средняя гастрюла. На А точками заштрихованы растянутые клетки; бц — бластоцель, бп — бластопор, кк — колбовидные клетки бластопорального «веера»

ментального подавления инвагинационных движений (например, в результате воздействия фактора невесомости на дробящиеся яйцеклетки [202]) деламинация может остаться единственным средством разделения зародышевых листков.

В СБО по ходу гастрюляции происходит растяжение поверхности в продольном (сагиттальном) и сжатие в поперечном (латеромедиальном) направлениях. Это активное движение сагиттального растяжения — латеромедиальной конвергенции — чрезвычайно типично для зародышей всех позвоночных и достигает наибольшей интенсивности уже по окончании гастрюляции, при закладке

осевых органов. По кинематографическим наблюдениям Келлера, данное движение связано с растяжением-сжатием клеток эпислая и некоторой их переупаковкой (сменой соседей). В гипослое СБО, по его же данным [203], клетки, встраиваясь друг за другом, меняют двухрядное расположение на однорядное, что также способствует растяжению данного участка.

Аналогичные движения взаимного встраивания клеток гипослая протекают в районах, расположенных анимальнее СБО, но здесь они приводят к изотропному увеличению поверхности пласта (эпизктодерма растягивается пассивно). Оба последних процесса увеличивают поверхность зародыша, доступную вовлечению в гастрюляционное влячивание, и ослабляют препятствующие влячиванию натяжения.

Интересно, что морфологически, казалось бы, противоположные процессы (описанное ранее осферивание изолированного фрагмента крыши бластоцеля и растяжение того же материала в интактном зародыше) определяются одним и тем же фактором — возрастаньем адгезивности (тенденции к росту контактных зон) между всеми клетками гипослая. Кажущаяся противоположность морфологических результатов объясняется разными начальными и граничными условиями: закрепленностью концов пласта в интактном зародыше (что мешает максимально плотной упаковке всех клеток гипослая) и отсутствием такой закрепленности во фрагментах. В обоих случаях процесс основан на внутренних свойствах клеток, не зависящих от их положения, лишен видимой кооперативности и связи с целым. Поэтому он может, по нашей классификации, считаться гольфретеровским.

В связи с этим следует обсудить встречающуюся иногда в литературе (например, [183]) трактовку всех вообще гастрюляционных процессов как гольфретеровских, т. е. основанных на сортировке уже исходно различающихся видов клеток. На первый взгляд классические опыты Гольфретера по отсортировке перемешанных энто- и эктодермальных клеток зародышей амфибий и обволакиванию первых последними как бы имитируют гастрюляцию. Однако представляется, что сходство здесь скорее внешнее. Во-первых, клеточная сортировка в опытах Гольфретера идет существенно медленнее (как минимум 15—20 ч), чем движения нормальной гастрюляции (5—8 ч) и тем более гастрюляционные движения в изолированных фрагментах СБО (десятки минут). Во-вторых, при нормальной гастрюляции происходит вовсе не обволакивание энтодермы эктодермой, а их согласованное вворачивание при сохранении и даже увеличении зоны контактов между клетками обоих листков в краевой зоне.

Наконец, что нам кажется особенно важным, к вовлечению в гастрюляцию или же к автономному воспроизведению движений, морфологически не отличающихся от гастрюляционных, способен не только тот клеточный материал, который нормально участвует в гастрюляции. По нашим данным, уже один только сброс натяжений путем соответствующих рассечений зародыша может по-

родить гастрюляционноподобные движения как в СБО, так и за ее пределами. Аналогичные движения наблюдаются в эксплантированных участках презумптивной нейроэктодермы средней гастрюлы, которые в норме в гастрюляция не вовлекаются [88]. Это позволяет думать, что гастрюляция амфибий при всей своей сложности не является уникальным и высокоспецифическим процессом. Покажем, что она подчиняется достаточно общим морфогенетическим закономерностям, связанным с полями клеточных натяжений.

Структура и методы выявления полей клеточных натяжений. Под полями клеточных натяжений мы понимаем многоклеточные структуры с характерной топологией, образованные активно и пассивно растянутыми клетками. По ходу развития зародыша происходит смена одного поля другим, причем каждое поле охватывает большую область зародыша (на ранних стадиях развития — практически весь зародыш) и остается топологически инвариантным в течение достаточно длительного отрезка времени (не менее нескольких часов), хотя геометрия зародыша в это время изменяется. Несмотря на все различия между последовательно сменяющимися друг друга полями, в их основе лежит один и тот же топологический элемент: группа или полоса клеток, активно поляризованных и растянутых под прямым или острым углом к поверхности зародыша (если такая полоса простирается от одной поверхности зародыша до другой, мы называем ее кросслинией), и пассивно (тангенциально) растянутые этими клетками примыкающие области поверхности зародыша. Нетрудно узнать здесь ту же топологическую структуру, которая описывается моделью УС—КПК.

Мы используем два основных метода выявления полей клеточных натяжений. Первый состоит в разрезании и подсечении эмбриональных тканей и прослеживании их деформаций в условиях, допускающих практически только пассивные упругие релаксации (пониженная температура, добавление цитохалазина В, регистрация только немедленных деформаций) [140]. Анализируя такие деформации прижизненно и гистологически, можно построить хотя и схематические, но достаточно определенные карты полей клеточных натяжений (рис. 31). Второй метод основан на анализе геометрии клеточной сети [201]. Он исходит из следующих допущений: 1) натяжения (как пассивные, так и активные) локализованы вдоль клеточных поверхностей (будем называть их здесь ребрами); 2) каждая клеточная вершина, т. е. место встречи не менее чем трех ребер, находится в условиях механического равновесия — векторная сумма всех приложенных к ней сил натяжений равна нулю. Действительно, любое отклонение этой суммы от нуля вызовет практически мгновенную упругую релаксацию к нулевому состоянию. Заметим, что в подавляющем числе клеточных вершин реальной ткани сходится не более трех ребер.

Если принять эти допущения, то, измеряя межреберные углы, можно тригонометрически рассчитать относительные величины на-

тяжений ребер, выходящих на данную вершину. Принцип расчета ясен из следующего примера. Если ребра 1, 2, 3 встречаются под углами 120° , то очевидно, что их натяжения равны. Если угол между ребрами 1 и 2 меньше двух других углов, то ребро 3 — са-

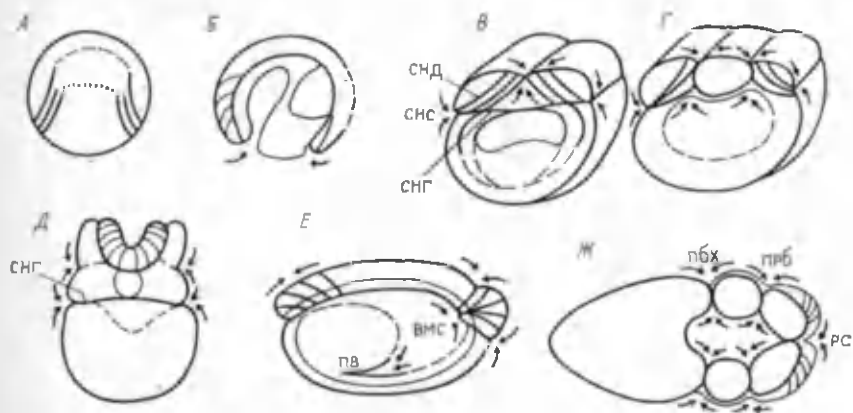


Рис. 31. Карты полей клеточных натяжений на последовательных стадиях развития зародышей бесхвостых амфибий:

А — поздняя бластула, Б — гастрюла, В, Г — средняя нейрула, соответственно на туловищном и головном уровнях, Д — поздняя нейрула, Е, Ж — ранняя хвостовая почка. А, Б, Е — сагиттальные разрезы, В—Д — поперечные, Ж — фронтальный разрез. Жирными линиями обозначены сильно натянутые клеточные поверхности, пунктиром — слабо натянутые, тонкими линиями — ненапрянутые. вмс — вентральная мозговая складка; пбх, прб — пост- и пребранхиальные складки; пв — печеночный вырост; рс — ротовая складка; снс — субнейральная складка; снд, снг — субнейрально-дорсальный и субнейрально-гастральный пучки кросслиний. По [140]

мое натянутое. Обозначая силы натяжений ребер 1, 2, ... как F_1, F_2, \dots , а углы между ребрами 1 и 2 как $(1, 2)$ и т. п., в общем виде имеем для вершины 1, 2, 3

$$F_1 = F_2 [\cos(2, 3) \cos(3, 1) - \cos(2, 1)] / \sin^2(2, 1). \quad (15)$$

Используя эту формулу и измерив межреберные углы всех клеточных вершин интересующего нас участка ткани, можно получить величины натяжений всех ребер относительно какого-нибудь одного, принятого за единицу. Такие расчеты показали, что в эмбриональных тканях отчетливо выделяется группа наиболее растянутых клеточных ребер; величины соответствующих им главных натяжений в 3—4 раза больше, чем почти у всех остальных ребер. Составленные таким способом карты главных натяжений качественно хорошо совпадают с картами, полученными на основе разрезов и подсечений, и значительно превосходят последние по степени детализации.

Гастрюляционное поле клеточных натяжений и общая уровневая схема гастрюляции. Максимально упрощенная, схематизиро-

ванная форма поля натяжений перед началом гастрюляции показана на рис. 31, А. Главные элементы этого поля — полосы растянутых клеток (кросслинии) в области презумптивной мезодермы; натяжения от них переходят на примыкающие участки стенки бластоцеля. Внешняя поверхность зародыша на данной стадии практически не растянута. В ходе гастрюляции топологическая структура поля натяжений в общих чертах не меняется — кросслинии по-прежнему соединяют поверхность зародыша с бластоцелем, превратившимся, однако, в СБО в узкую щель. Однако, что наиболее характерно для гастрюляции, это поле распространяется в анимальном направлении на все новые области и вызывает заметные тангенциальные растяжения почти всей поверхности зародыша, за исключением наиболее краниальных его районов (рис. 31, Б).

Казалось бы, согласно модели УС—КПК это должно привести к резкому обрыву фронта клеточной поляризации. Но в течение всей гастрюляции этого не происходит, вероятно, из-за того, что тангенциальные растяжения поверхности СБО и более анимальных районов ослабляются описанным выше встраиванием в них клеток гипослоя. Таким образом, обеспечивается «открытость» гастрюляционного поля, вовлечение в него все нового материала. С другой стороны, для нормального хода гастрюляции «сравливание натяжений» из-за встраивания клеток должно быть достаточно медленным: после резкого снятия натяжений в СБО путем ее подсечения с анимальной стороны в ней уже через 10—20 мин появляются беспорядочно разбросанные очаги сильно поляризованных, колбовидных клеток, и гастрюляция приобретает хаотичный, мультиполярный характер. Отсюда видно, что именно нормальная структура поля натяжений придает гастрюляции плавность и устойчивость.

Более того, несмотря на всю феноменологическую сложность гастрюляции, именно поле натяжений можно рассматривать как информационную основу протекающих по ее ходу геометрических перестроек. Этот вывод можно сделать исходя из компьютерной имитации гастрюляции [201]. Такая имитация была основана на идее (см. гл. 2), что клетки сокращаются вдоль линий главных натяжений, причем величины сокращений примерно пропорциональны натяжениям. Взяв в качестве начального условия поле натяжений околобластопорной области ранней гастрюлы, измеренное описанным выше тригонометрическим способом (рис. 32, А), моделировали сокращение стенок и соответствующий сдвиг клеточных вершин. В результате получали новое распределение натяжений и в соответствии с ним моделировали новый шаг сокращений и т. д. На рис. 32, Б показан результат, полученный через 7 таких последовательных шагов моделирования. Видно, что проимитирован не только рост гастрального впячивания (точнее, изгиб дорсальной губы бластопора), но и утолщение губы, а также типичные относительные сдвиги внутреннего и внешнего клеточного материала (стрелки в верхней части рис. 32, Б). Кроме того, вос-

произведено возникновение характерных косых кросслиний в СБО. Обратим внимание, что по ходу моделирования остается достаточно большое количество сильно растянутых клеток. Это объясняется тем, что сокращающиеся клетки растягивают соседние, так что по зачатку как бы движется волна клеточного сокращения-растяжения.

Подытожим теперь наши представления о гастрюляции амфибий, построив ее уровневую схему. В ней ясно вырисовываются два

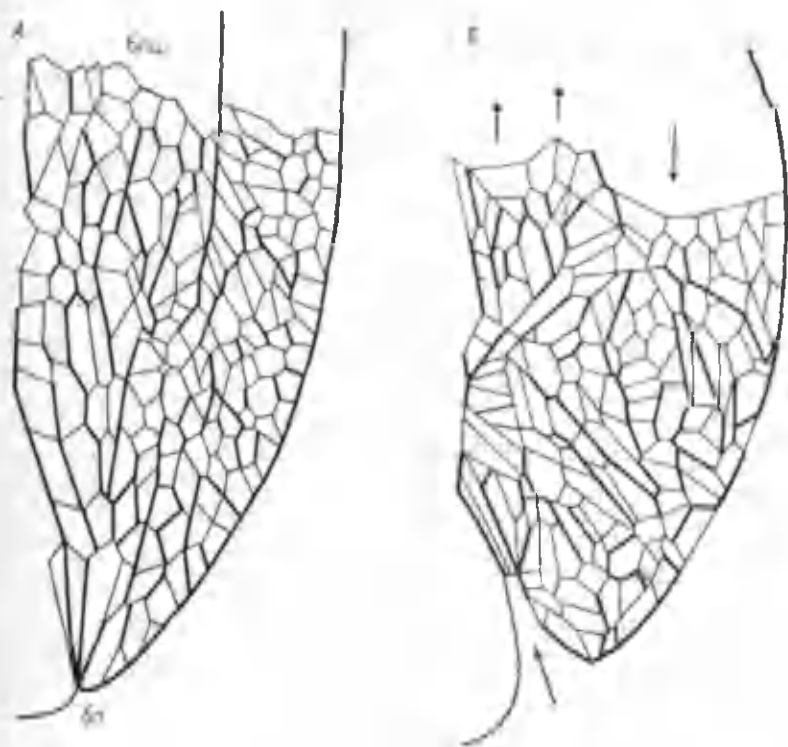


Рис. 32. Моделирование гастрюляции амфибий на основе полей клеточных натяжений:

А — схематизированный рисунок исходной стадии (сравни с рис. 30, А);
 Б — результат 7-го шага машинного моделирования. Жирным выделены линии главных натяжений. Стрелки указывают направления смещения участков относительно их исходного положения. Обозначения, как на рис. 30

последовательных уровня параметров и уровень динамических переменных. Наиболее верхний уровень представлен биохимическими параметрами гастрюляции, устанавливающимися в дорсовегетативном районе зародыша еще в период дробления. Особенно

важной может быть для гастрюляции обнаруженная именно в этом районе ранняя активация генов, ответственных за синтез актина [203а]. Можно думать, что именно повышение концентрации сократительных белков есть тот параметр, возрастание значения которого приводит к потере устойчивости радиально-симметричной структуры бластулы и к ее диссимметризации, связанной с гастрюляцией. Однако биохимические параметры создают лишь самые общие, пространственно-размытые предпосылки гастрюляции, не определяя детально ее пространственные характеристики. Тем более сказанное относится к действовавшим ранее факторам ооплазматической сегрегации, которые хотя и могут считаться начальными (или, точнее, граничными) факторами гастрюляции, но лежат «мертвым грузом», пока биохимические параметры не возрастут до критической величины.

Пространственные характеристики гастрюляции определяются, как мы полагаем, описанным выше гастрюляционным полем клеточных натяжений, которое хотя и требует для своего установления определенных значений биохимических параметров, но несводимо к ним и должно рассматриваться как самостоятельный уровень параметров. Действительно, нарушения структуры именно поля натяжений очень простыми экспериментальными приемами — разрезами и подсечениями окологластопорного материала — приводят к быстрому и резкому разупорядочению гастрюляции: возникновению множества ее очагов, симметризации губ бластопора и т. д.

Наконец, динамические переменные представлены весьма быстрыми процессами поляризации и сокращения клеток: их характерные времена — порядка минут. Например, поляризация каждой отдельной клетки СБО занимает не более 5 мин [125], и примерно такое же время (3—4 мин) затрачивается, по данным [203], на прохождение каждой клетки через вершину дорсальной губы в ходе подворачивания. В начале гастрюляции переменные этого уровня строят, а затем, по мере гастрюляции, надстраивают общее поле натяжений, которое в свою очередь оказывает дришевское воздействие на их судьбу.

Связь с гастрюляцией морфогенетических и дифференцировочных потенциалов. Определяет ли положение клетки в гастрюляционном поле натяжений лишь ее морфологию (будет она поляризована или тангенциально растянута) или также и направление ее последующей дифференцировки? На этот вопрос трудно дать общий ответ. Для зародышей морских ежей можно, по-видимому, положительно ответить на оба вопроса: вовлечение в ходе регуляционного процесса в гастрюляционное влияние презумптивного эктодермального материала одновременно и «энтодермизирует» его. Сложнее дело обстоит у амфибий, где в данном отношении СБО отличается от других областей зародыша, которые мы условно назовем вентрально-боковыми (ВБО).

Изолированные фрагменты СБО средней гастрюлы (в том числе и состоящие только из презумптивной нейроэктодермы) спо-

способны не только к самостоятельным гастролоподобным движениям (подворачиванию, деламинации), но и к дифференцировке своих клеток согласно положению, занятому ими в этих миниатюрных «гаструлах»: клетки, сформировавшие в них новый внутренний листок, несмотря на свое нейроэктодермальное происхождение, образуют хорду, мышечную ткань и гипохордальный эпителий [88]. Лишь из их нового наружного листка формируется нейроэктодерма и покровная эктодерма. Все эти движения и начало дифференцировок сопровождаются поляризацией обширных клеточных масс (вывод о двух устойчивых состояниях клеток — поляризованном и неполяризованном — был получен именно на этой модели). Отсюда можно сделать вывод, что клетки СБО способны не только к морфогенетической, но и к дифференцировочной перестройке согласно своему новому положению.

Эксплантированные участки ВБО, напротив, не способны к гастролоподобным движениям и сопряженным с ними дифференцировкам, а также к сколько-нибудь устойчивой КПК (клетки слабо поляризуются сразу же после изоляции, а затем вновь деполаризуются). Как уже говорилось, из них развиваются недифференцированные бластолоподобные образования. Это же характерно для фрагментов СБО, еще не подостланных индуктором (например, взятых с самой ранней гастролы).

При трансплантации в СБО фрагменты ВБО бесхвостых амфибий хотя и втягиваются в гастрულიонные движения, но в производные осевой мезодермы не дифференцируются. Несколько иначе обстоит дело у хвостатых амфибий: у них участки анимальной эктодермы, пересеженные в область губы бластопора ранней гастролы, могут трансдифференцироваться в осевую мезодерму и даже приобретать свойства первичного индуктора [204, 205]. В двух последних работах доказывается, что трансдифференцировка обусловлена тангенциальной индукцией, распространяющейся от еще не ввернувшегося прехордального материала вдоль пласта в анимальном направлении и отличающейся этим от классической шпемановской индукции, которая распространяется от подстилающего пласта на накрывающий его и может быть названа вертикальной. Интересно, что тангенциальная и вертикальная индукции резко отличаются по своим результатам: один и тот же индуктор при вертикальной индукции нейтрализует индуцируемый материал, а при тангенциальной — мезодермализует, т. е. уподобляет себе. Было бы интересно выяснить, не связана ли тангенциальная индукция с передачей КПК вдоль пласта. Возможно, что у зародышей бесхвостых амфибий тангенциальная индукция не проявляется просто из-за слишком большой скорости гастрულიации.

Как бы то ни было, очевидно, что в гаструлах амфибий СБО и ВБО достаточно сильно различаются между собой по морфогенетическим и дифференцировочным потенциям: только фрагменты первой области проявляют автономную способность к гастролоподобному морфогенезу и соответствующим дифференцировкам. Можно думать, что эти свойства СБО связаны с факторами пер-

вичной индукции. Связанные с этим вопросы мы обсудим в следующем разделе.

АКСИАЛИЗАЦИЯ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ПОЗВОНОЧНЫХ

Период развития зародышей позвоночных, идущий вслед за гастрულიей, обычно называют нейруляцией. Этот термин, однако, затеняет то обстоятельство, что в данный период происходит закладка не только центральной нервной системы, но также и мезодермальных осевых органов — хорды и сомитов. Морфогенез последних неразрывно связан с морфогенезом центральной нервной системы. Поэтому, на наш взгляд, целесообразно объединить все эти процессы единым термином «аксиализация», обозначая им развитие как эктодермальных, так и мезодермальных осевых органов.

Аксиализация может быть названа узловым этапом развития всех позвоночных животных; она оказывает существенное, если не решающее влияние и на размещение большинства остальных закладок, непосредственно не относящихся к осевым (структуры головной области, плакоды органов чувств, органы выделения и др.). Аксиализация является также наиболее сходным периодом развития в различных классах позвоночных. Расхождение признаков разных видов в ходе развития, которое имел в виду К. Бэр, формулируя свой закон зародышевого сходства, начинается лишь после аксиализации. О важности аксиализации говорит и то обстоятельство, что морфогенез зародышей костистых рыб начинается, по сути дела, непосредственно с нее: гастрულიя с элементами инвагинации у представителей этого класса, по современным данным, отсутствует.

Рассмотрим аксиализацию на примере зародышей бесхвостых амфибий.

Кинематика аксиализации у бесхвостых амфибий на клеточном уровне. Аксиализация начинается на основе уже рассмотренного в прошлом разделе процесса — сагиттального растяжения — латеромедиальной конвергенции материала СБО. Уже в конце периода гастрულიи эти движения резко усиливаются и приводят к удалению от бластопора (краниальному сдвигу) основной массы дорсального материала. Начало данного сдвига и можно считать временным рубежом гастрულიи и аксиализации. Ему соответствует и пространственный рубеж: одно и то же общее движение латеромедиальной конвергенции вызывает каудальное (гастрულიонное) смещение более заднего материала и краниальное (нейруляционное) смещение более переднего, дорсального материала.

В движении растяжения — конвергенции принимают согласованное участие как дорсальная эпи- и гипозктодерма, так и клетки хордомезодермы. Если клетки эпизктодермы преимущественно растягиваются в сагиттальном направлении, то клетки гипозктодермы удлиняются в перпендикулярном поперечности зародыша

направлении, становясь столбчатыми, а подвижные клетки хордомезодермы мигрируют к дорсомедиальной линии зародыша, на которой встречаются два сходящихся клеточных потока. В результате такой миграции число клеточных слоев хордомезодермы в дорсальной области существенно возрастает.

Описываемые движения характерны лишь для будущей туловищной области зародыша. Спереди от нее, в прехордальной области, мезодерма не конвергирует к дорсомедиальной линии, а,

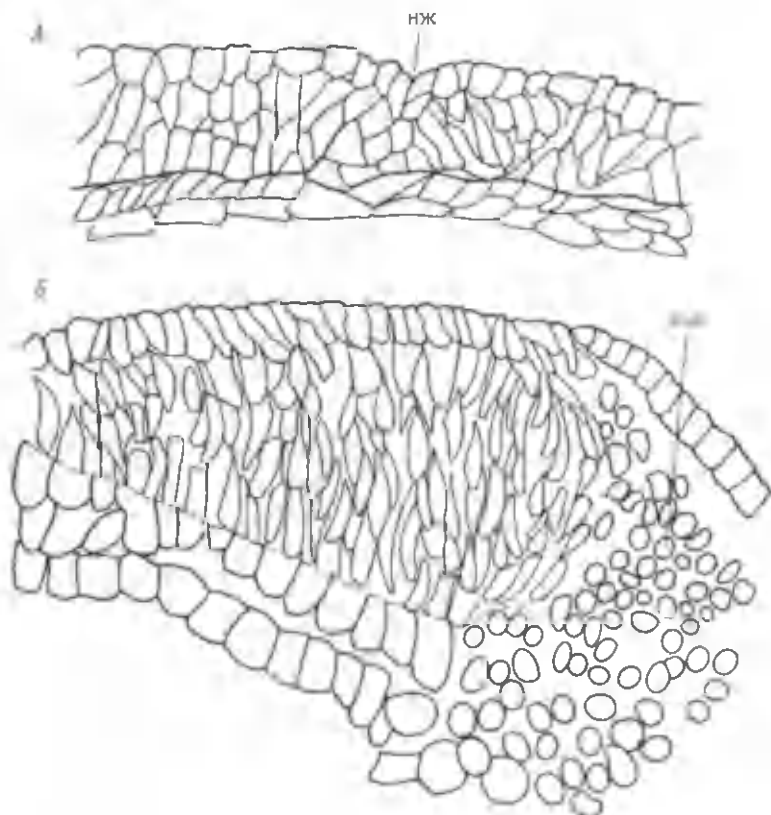


Рис. 33. Клеточная структура области медиальной нервной бороздки (А) и края нервной пластинки (Б) на стадии ранней нейрулы у зародыша травяной лягушки: кнв — клетки нервных валиков, нж — нервный желобок

напротив, движется в вентральном направлении, образуя там закладку сердца. Таким образом, передняя граница дорсальной конвергенции мезодермы совпадает с передней границей мезодермальных сомитов и хорды.

Вскоре после начала дорсальной конвергенции обособляется зачаток хорды. Сперва его края имеют вид скатов крыши, конек

которой выходит на поверхность зародыша точно по дорсомедиальной линии (рис. 33, А). В этой области эктомезодермальная граница на некоторое время практически исчезает и формируется характерный узкий медиальный (нейральный) желобок. Несколько позже клетки дорсальной (нейральной) гипоектодермы, а вслед за ними и эпиектодермы начинают вытягиваться и конвергировать своими дорсальными концами к дорсомедиальной линии. Возникает мощный многослойный клеточный веер, окаймляющий крышечкоподобную закладку хорды и резко обрывающийся латерально (рис. 33, Б). Обрыв веера соответствует границе нервной пластинки (расположенной дорсомедиальнее) и нервных валиков (расположенных латеральнее).

Примерно к этому времени, т. е. на стадии ранней нейрулы (нервная пластинка едва обособилась и еще плоская), в дорсальной части туловищной области образуется мощное единое поле натяжений, главными элементами которого являются полосы (кросслинии) активно растянутых клеток нейроэктодермы и осевой мезодермы, идущие от дорсомедиальной линии вентролатерально и встречающиеся под острым углом с аналогичными полосами, идущими от дорсомедиальной линии гастрोцеля. Общая полоса растянутых клеток выходит на боковую поверхность зародыша как раз на границе его осевых органов и боковой пластинки (рис. 31, В; 34, А). Описанные структуры выявляются как по пас-

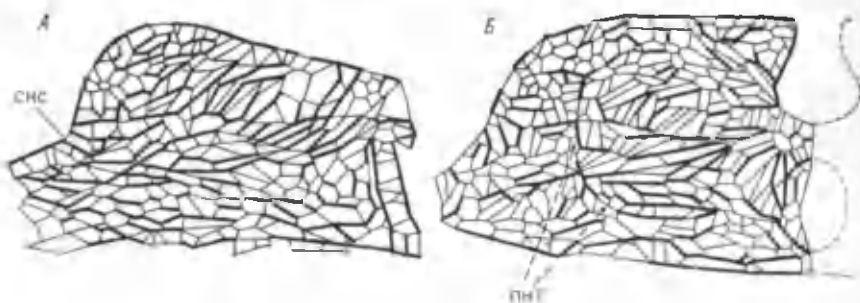


Рис. 34. Моделирование нейруляции амфибий в туловищной области на основе полей механических натяжений; А — исходная стадия (ранняя нейрула), Б — результат машинного моделирования (нервный желобок почти замкнут); снс — субнейральная складка, пнт — моделированная сглаженная поверхность нервной трубки. Жирным выделены линии главных натяжений. Показаны только левые половины поперечных срезов

сивным релаксациям осевых тканей после сепаровок, так и компьютерным расчетом главных натяжений клеточных стенок по описанному выше методу (рис. 34, А). Назовем неглубокую (но резко усиливающуюся при сепаровках) складку боковой поверхности, на которую выходят обе кросслинии, субнейральной складкой (рис. 31, В-Д; 34, А, снс). Таким образом, к началу нейруля-

ции в туловищной области зародыша формируется мощный пучок кросслиний, который можно назвать субнейрально-дорсальным (рис. 31, В, 34, А, снд), и менее мощный — субнейрально-гастральный (рис. 31, В; 34, А, снг). В головной области кросслинии, гомологичные субнейрально-дорсальным, выходят на спинную поверхность зародыша значительно латеральнее средней линии (см. рис. 31, Г). Поле натяжений в головной области выглядит значительно более дисперсным, и кросслинии здесь существенно короче, чем в туловищной области [201].

К стадии средней нейрулы поле натяжений изменяется следующим образом. Субнейрально-дорсальный пучок кросслиний как целое деградирует, и натяжения характерного для него направления сохраняются лишь в стенках скручивающейся нервной трубки. Субнейрально-гастральные линии пока остаются (см. рис. 31, Д). Вместе с тем поле дифференцируется в продольном направлении: выделяется область концентрированных кросслиний в задней области (где она, собственно, существовала с начала гастрულიции), а также появляется заново характерный пучок кросслиний на границе туловищного и головного отделов, в области будущей вентральной мозговой складки (рис. 31, Е, вмс). К этому же времени короткие сквозные кросслинии начинают рассекать область глотки, выходя на поверхность в виде постбранхиальной (пбх), пребранхиальной (прб) и ротовой складок (рс) — рис. 31, Ж. Небольшая растянутая область выявляется также на вершине печеночного выроста (пв) — рис. 31, Е.

Дальнейший морфогенез осевых органов в туловищной области состоит в компактизации и сильном продольном вытяжении закладки хорды (становящейся круглой в поперечном сечении), повороте клеток сомитной мезодермы от косопоперечного к продольному (относительно оси зародыша) расположению и в скручивании нервной пластинки в трубку. Остановимся подробнее на механизме последнего процесса.

Не вызывает сомнений, что скручивание — активный процесс, силы которого локализованы в самом нейральном зачатке, а не в примыкающей к нему покровной эктодерме, которая теоретически могла бы оказывать на нервную пластинку боковое давление. Несостоятельность предположения о боковом давлении (как ни странно, до сих пор иногда высказываемого) была впервые показана еще В. Ру, наблюдавшим нейруляцию у зародыша цыпленка после изоляции нервной пластинки от окружающих тканей боковыми разрезами. С тех пор аналогичные опыты были поставлены многократно; у зародышей амфибий после такой изоляции нейруляция протекает даже значительно быстрее, чем в норме. Следовательно, боковые ткани не только не способствуют нейруляции, но и оказывают ей механическое сопротивление.

В оценке ведущих механизмов нейруляции, локализованных в самой нейральной закладке, существуют, однако, известные противоречия. Ряд авторов склонны сводить их к сокращению пучков микрофиламент, расположенных на апикальных поверхностях

клеток нейроэпизтодермы [206]. Однако, как и применительно к гастрюляции, можно сомневаться, достаточно ли этих сил для деформации столь мощной клеточной массы, тем более что далеко не всегда нейруляция сопровождается существенным уменьшением апикальной поверхности нервной пластинки: нейруляция нередко представляет собой не столько скручивание, сколько складывание половинок нервной пластинки.

Следующие две независимые категории данных говорят в пользу того, что нейруляция, как и гастрюляция, может быть результатом сокращения растянутых стенок всех клеток данного зачатка, причем это сокращение стоит в прямой зависимости от их исходного натяжения:

1. При отсечении с латеральной стороны и отсепаровки от нижележащих тканей участок нейроэктодермы в ходе пассивной (проведенной на холоду) релаксации практически мгновенно имитирует ту форму скрученной трубки, которую в норме нервная пластинка принимает в результате длительного морфогенеза.

В условиях пассивной релаксации могло произойти только сокращение ранее растянутых клеточных стенок. Тот факт, что это сокращение хорошо имитирует нормальную нейруляцию, указывает, что и эта последняя может быть результатом сокращения растянутых клеточных стенок, хотя в нормальном морфогенезе, при наличии сопротивления боковых тканей, это сокращение должно быть, конечно, активным.

2. Имитация на ЭВМ результата сокращения исходно растянутых клеточных стенок [201] дала серию конфигураций, удивительно точно совпадающих с последовательными шагами нейруляции, причем воспроизводятся также и характерные различия между морфогенезом туловищной и головной частей нервной пластинки: для туловищной части моделируется образование узкого замкнутого желобка (рис. 34, А, Б), а для головной части — типичное широкое дно между нервными валиками (рис. 35, А, Б). Отметим также, что в туловищной части отчетливо воспроизводится гладкий внешний контур нервной трубки (рис. 34, Б, пнт), а в головной части — характерный звездообразный рисунок кросслиний (рис. 35, Б, кл), примерно соответствующий контуру будущих глазных зачатков. Другие моделируемые особенности полей натяжений тоже близко соответствуют эксперименту и наблюдениям. Все это позволяет утверждать, что основой нейруляционных движений являются установившиеся к началу нейруляции поля натяжений, которые эволюционируют благодаря сокращениям клеток, примерно пропорциональным натяжениям их стенок.

Конечно, как и в случае гастрюляции, модель упрощает реальную ситуацию. В данном случае она, в частности, не отражает продольных сил растяжения, действующих в туловищной области и порождаемых активным растяжением хорды и в дальнейшем самой скручивающейся нервной пластинки. Эти силы существенно растягивают окружающие ткани туловищной области и ответственны, вероятно, за продольную реориентацию клеток осевой ме-

зодермы. Кроме того, эти силы могут вызвать характерный поперечный излом на границе туловищной и головной областей и тем самым способствовать их обособлению. Как раз на месте этого излома и формируется характерный пучок кросслиний, намечающий вентральную мозговую складку (рис. 31, Е, вмс).

Уровневая структура аксиализации. Покажем, что процесс аксиализации обладает трехуровневой структурой, сходной с уже рассмотренной выше структурой гаструляции. В данном случае

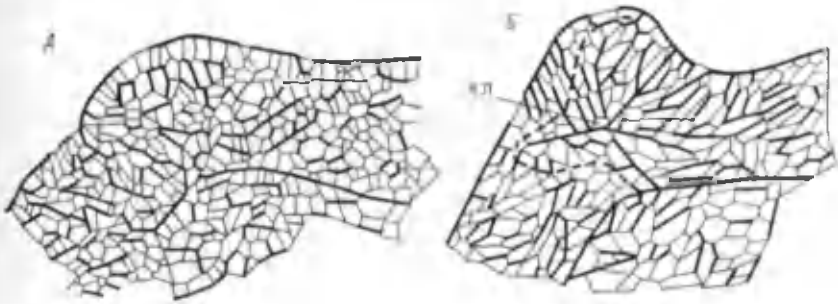


Рис. 35. Моделирование нейруляции амфибий в головной области на основе полей механических натяжений:

А — исходная стадия, Б — результат машинного моделирования (пунктир на Б обозначает примерные контуры глазного зачатка). кл — звездообразный рисунок кросслиний. Жирным выделены линии главных натяжений. Показаны только левые половины поперечных срезов

анализ удобнее начать с уровня динамических переменных. Это все те же, хорошо знакомые нам процессы поляризации и сокращения клеток с характерными временами порядка нескольких минут на клетку.

Следующий, более верхний уровень морфологических параметров аксиализации естественно связать, как и в случае гаструляции, с полями механических натяжений. В процессе аксиализации степень их развития и морфогенетическая роль особенно значительны. В основе аксиального поля натяжений лежит та же топологическая структура, что и в других полях — пучок (полоса) клеток, активно растянутых под углом к поверхности зародыша и пассивно тангенциально-растянутая ими окружающая поверхность. В данном случае активно растянутые клетки образуют, как мы видели, мощную систему кросслиний, выходящих на боковые поверхности зародыша и дающих ответвления к гастральной полости; порождаемое этими клетками тангенциальное растяжение распространяется, по крайней мере в туловищной области, на всю боковую и вентральную эктодерму.

Описываемые ниже опыты показывают, что аксиальное поле натяжений является необходимым и, в широких пределах, достаточным условием структурной устойчивости протекающих в ходе аксиализации морфопротессов:

1. После поворотов участков крыши зародыша (нейроэктодермы вместе с подстилающей хордомезодермой) на стадии поздней гаструлы на 90° вокруг вертикальной оси наблюдались достаточно полные регуляции развития в туловищной области, где имеется сильное и целостное аксиальное поле. Напротив, в головной области, где аксиальное поле на той же стадии более слабое и дисперсное, такие же повороты приводили к полной хаотизации структуры повернутого участка, причем даже нарушалась граница между его нейроэктодермальной и хордомезодермальной частями [208].

2. Если эксплантировать участки с уже сложившимся аксиальным полем (область дорсальной губы бластопора средней-поздней гаструлы или любой участок дорсальной стенки, начиная со стадии средней нейрулы), то очень скоро (через несколько часов, т. е. быстрее, чем в норме) возникали прекрасно сформированные

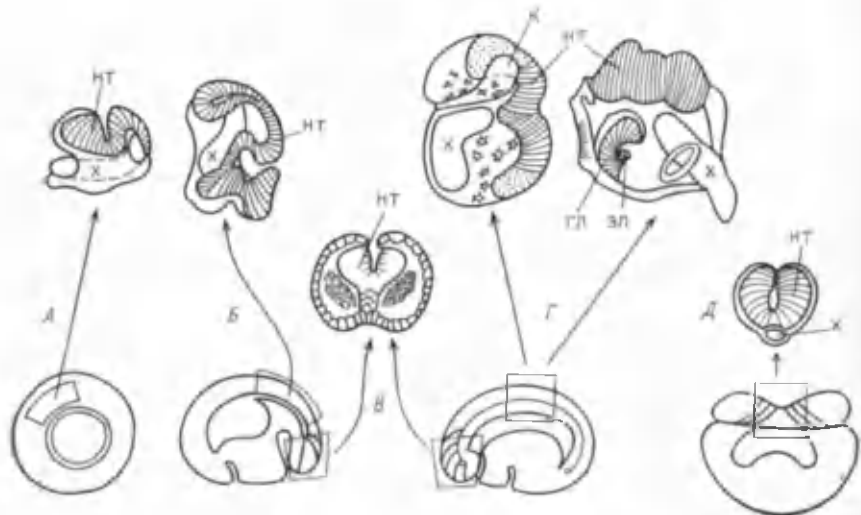


Рис. 36. Результаты экплантации фрагментов тканей зародышей травяной лягушки (обрамлены) с уже сформированным (B, D) и еще не сформированным к моменту экплантации (A, B, Г) аксиальным полем натяжений (кросслинии этого поля обозначены жирным контуром):

гл — глаз, зл — зачаток линзы, нт — нервная ткань (или трубка), к — кишечник, х — хорда (по [207])

и пропорциональные в поперечном сечении осевые комплексы (рис. 36, B, D). Если же эксплантировали участки, где аксиальное поле еще не успело сформироваться (боковые губы бластопора средней-поздней гаструлы, дорсальную крышу поздней гаструлы), то хотя и возникал богатый набор хорошо дифференцированных по отдельности осевых органов, но они были расположены беспорядочно (рис. 36, A, B, Г). Между тем ближний (локальный) порядок в отдельных закладках и в этих случаях соблюдался: например, возникали атипично изогнутые, но непрерывные и хо-

рошо оформленные хорды. Эти опыты позволяют разделить морфогенетические роли целостного аксиального поля натяжений и собственно динамических переменных с их ближними (контактными) взаимодействиями. Как видно, одни лишь контактные взаимодействия (в частности, КПК без поля натяжений) способны обеспечить только ближний порядок, тогда как поддержание дальнего (глобального) порядка требует ненарушенного целостного поля натяжений.

3. Пересадки вентральных тканей (эктодермы и мезодермы) в дорсальную область зародыша также демонстрируют большую устойчивость и ассимиляторную способность аксиального поля. Трансплантированные ткани не только эффективно втягиваются в морфогенетические движения тканей хозяина, но и удивительно точно «дополняют до целого» те осевые структуры, в соседстве которых они попадали (рис. 37, А). В частности, межлистковая нейроэктодермальная граница хозяина плавно соединялась с мезоэнтодермальной границей трансплантированной ткани (рис. 37, А, стрелка). В некоторых трансплантатах часть материала вовлекалась в нервную пластинку, а часть — в материал нервного валика, причем граница между сложенным из материала трансплантата валиком и пластинкой была расположена на том же латеромедиальном уровне, что и в противоположной, контрольной половине зародыша. Создается впечатление, что в чисто морфогенетическом отношении аксиальное поле может с одинаковым успехом организовать не только «собственный», но и чужеродный клеточный материал. Это, в частности, исключает гипотезу о ведущей роли в аксиализации механизмов типа сортировки преддетерминированных разнородных клеток. С другой стороны, даже хорошо ассимилированные аксиальным полем вентральные трансплантаты к дифференцировке в производные осевых зачатков не способны.

Хорошо известно, что для такой дифференцировки требуется воздействие факторов первичной эмбриональной индукции. Именно с этими факторами мы связываем биохимические параметры аксиализации, которые образуют наиболее верхний ее уровень.

Утверждение, что факторы первичной индукции действуют именно как параметры, требует точного обоснования. Общепринятые представления о механизмах первичной индукции, при всей своей недоработанности, скорее близки к категории силового, а не параметрического управления. Действительно, обычно предполагается, что факторы первичной индукции высокоспецифичны и однозначно «программируют» окончательные дифференцировки. Не обсуждая сейчас все затруднения, которые влечет за собой эта точка зрения (мы вернемся к этому позже), приведем только один экспериментальный факт, вряд ли совместимый с концепцией специфического действия индуктора: если на стадии средней гастрюлы эксплантировать участок презумптивной нейроэктодермы, то он более чем в половине случаев даст кроме нейральных также и хордомезодермальные производные [88]. По-

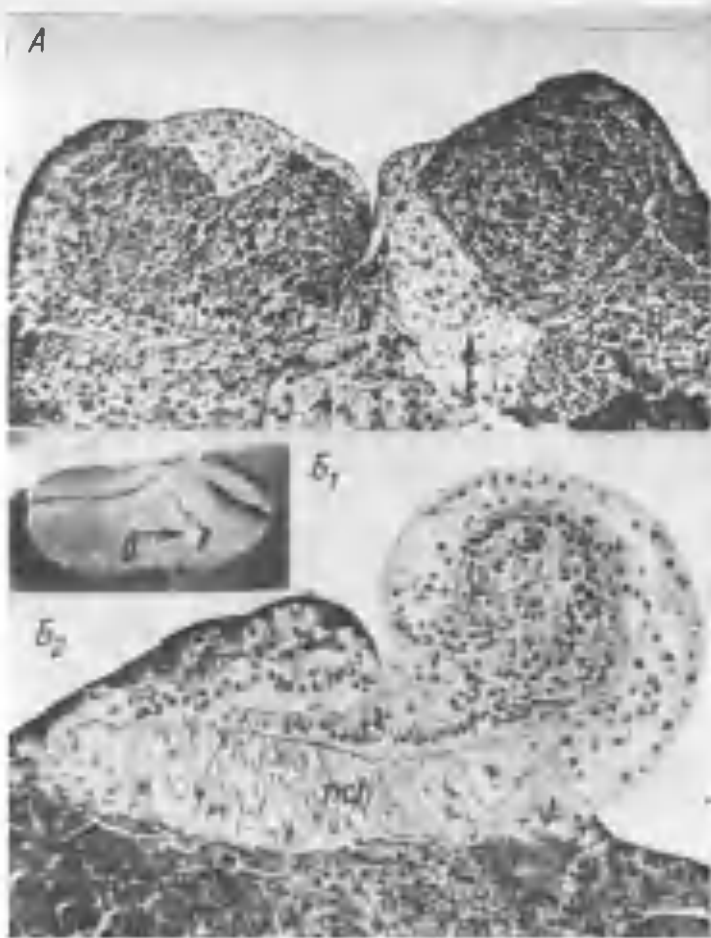


Рис. 37. Ассимиляционные способности и факторы ориентации осевых зачатков зародышей лягушки:

А — участие вентральных тканей поздней гаструлы шпорцевой лягушки (светлые) в формировании нервного желобка травяной лягушки (темные ткани). Фиксация через 8 ч после операции.

Б₁ — осевой зачаток *g*, трансплантированный параллельно нервной трубке хозяина, реориентировался перпендикулярно ей (общий вид). Б₂ — то же на срезе вдоль реориентированного трансплантата. Нервная трубка и хорда (*nch*) сформировались только в ассимилированной хозяином и растянутой части трансплантата, остальная часть трансплантата образовала скопление переднего мозгового вещества

сколькx после эксплантации никаких дополнительных индукционных стимулов данный участок не получал, естественно думать, что те индукционные стимулы, которые он получил, находясь в

составе целого зародыша, не являлись специфически нейральными: они делали ткань способной при наличии явно неспецифических возмущений (связанных с эксплантацией) к развитию также и мезодермальных производных. Если учесть при этом, что неиндуцированные ткани не способны дифференцироваться ни в нейральные, ни в мезодермальные структуры, а индуцированные ткани дают кроме всех этих дифференцировок также и покровную эктодерму, первичную индукцию следует рассматривать не как специфицирующий фактор, а, напротив, как фактор расширения потенциалов индуцируемой ткани; но это возможно, как мы знаем из гл. 1, только при сдвиге параметров.

Наблюдения показали, что одним из первых явных отличий индуцированных тканей от неиндуцированных является приобретение первыми способности к интенсивной и стойкой, выражено бистабильной КПК. Достижение индуцированными клетками той или иной дифференцировки (хордальной, гипохордальной, нейральной и пр.) зависит от вовлечения или невовлечения клеток в одну из волн КПК. В связи с этим можно думать, что факторы первичной индукции выполняют роль, подобную параметру ϵ в уравнении (14).

Дальнейшие более специфические морфологические и дифференцировочные перестройки в индуцированных тканях следует рассматривать как функции изменений этого параметра, а также начальных и граничных условий. Очевидно, что, например, эксплантация влияет на две последние категории факторов.

Сдвиг механохимических параметров системы под влиянием индуктора может быть, хотя бы отчасти, связан с подавлением синтеза компонентов внеклеточного матрикса в индуцированных тканях [88]. Известно, что некоторые вторичные индукции тоже сопровождаются глубокими перестройками внеклеточного матрикса [86].

В свете сказанного состояние, присущее только что индуцированным тканям, было бы правильнее определить не как уже дифференцированное, а как состояние сильной компетенции к дифференцировке. Прилагательное «сильная» используется для того, чтобы отличить данное состояние от «просто компетентного» (или, может быть, лучше — «слабо компетентного»), за которым мы сохраняем его классический смысл: это состояние, в котором эмбриональные ткани могут воспринимать воздействие индукторов (в том числе первичного). Мы полагаем, что в развитии существует своего рода каскад компетентностей: сначала возникает слабо компетентное состояние, затем, на его основе и при наличии первичного индуктора, — состояние сильной компетентности. На этом роль первичного индуктора может заканчиваться, и окончательные «дифференцировочные решения» принимает сама индуцированная ткань в зависимости от начальных и граничных условий и локализуемых последними полей натяжений и КПК.

Аксиализация как звено эпигенетической цепи: порождающие ее и порождаемые ею начальные условия. Если начальные усло-

вия для более ранних процессов развития — дробления, гастрюляции — были в значительной мере связаны с оплазматической сегрегацией, то по отношению к аксиализации этого уже сказать нельзя. Вместе с тем, как показали описанные выше опыты по эксплантациям различных участков дорсальной стенки зародышей, правильные осевые структуры не могут возникнуть даже из сильно компетентного клеточного материала путем «чистой» самоорганизации, как это было возможно для амфибластулы (возникающей так из любого участка крыши бластоцеля) или гастрюлы (из фрагмента СВО). В противоположность им аксиализация требует достаточно определенных начальных условий. Можно показать, что они создаются гастрюляцией. Во-первых (что почти тривиально), гастрюляция осуществляет вворачивание материала первичного индуктора, приводя его в контакт с материалом презумптивной нейроэктодермы и позволяя тем самым осуществить первичную индукцию. Более новым является следующее утверждение, которое мы попытаемся обосновать: вызванное гастрюляционными движениями продольное растяжение — поперечное сжатие дорсального материала создает начальные условия для формирования аксиального поля натяжений.

В пользу этого предположения говорит прежде всего способ зарождения аксиального поля в виде пучка растянутых клеток, конвергирующих к дорсомедиальному нейральному желобку. Весьма вероятно, что эта структура закладывается в дорсальной эпизктодерме на основе механического эффекта Пуассона (см. гл. 3). Данный эффект может вызвать как образование желобка (представляющего собой микроразрыв клеточного пласта), так и конвергенцию клеток к нему. Аналогичной структуры желобки-микроразрывы возникают в скручивающихся эксплантатах любых эмбриональных тканей по линиям наибольших натяжений. Конечно, чисто механические силы могут вызвать зарождение лишь начального «зародыша» поля натяжений; дальнейшее его развитие должно протекать активным образом, путем КПК и клеточных движений. Однако именно внешнее анизотропное натяжение организует КПК. Очевидно, что в соответствии с моделью УС—КПК в поперечно сжатом пласте КПК будет распространяться как раз в поперечном (а не в продольном) направлении, и в поперечном же направлении будут возникать ограничивающие КПК тангенциальные натяжения. Это вполне соответствует как структуре интактной нервной пластинки (она ограничена в поперечном направлении и простирается вдоль всего зародыша в продольном), так и интересной ситуации «анизотропного скейлинга» этого же зачатка: на зародышах уменьшенных размеров нервная пластинка эффективно регулирует свои размеры относительно целого именно в поперечном, а не в продольном направлении.

Предположение о решающей роли анизотропного растяжения для ориентации аксиальных структур подтверждается также в упоминавшихся выше опытах по поворотам на 90° вокруг вертикальной оси на стадии поздней гастрюлы небольших участков дор-

сальной стенки зародыша из туловищной области. Специальная серия опытов была поставлена, чтобы ответить на вопрос: могут ли аксиальные структуры быть организованы каким-либо иным полем натяжений, кроме как порожденным гастрულიцей? Было использовано то обстоятельство, что сама нейруляция вызывает вентродорсальные растяжения в боковой области зародыша. Если эти натяжения вызывают такой же эффект, как и «привычные» для осевых органов гастрულიционные, то фрагменты осевых зачатков, пересаженные с сохранением прежней ориентации в боковую область зародыша, находящегося на стадии ранней-средней нейрулы, должны реориентироваться вдоль нового натяжения, т. е. поперечно своей оси и оси зародыша-хозяина. Именно такой результат и наблюдался в большинстве случаев (рис. 37, B_1 , B_2). Совокупность приведенных данных позволяет с достаточной вероятностью утверждать, что внешние натяжения (в норме порожденные гастрულიционными движениями) выступают в роли начальных условий ориентации аксиального поля натяжений и соответствующего морфогенеза.

С другой стороны, только что упомянутые порождаемые нейруляцией вентродорсальные растяжения боковых областей зародыша входят в число начальных условий для морфогенезов, идущих вслед за аксиализацией. Действительно, упоминавшиеся выше пре- и постбранхиальная, жаберные и ротовая складки расположены именно в вентродорсальном (вертикальном) направлении, т. е. вдоль натяжений, порождаемых нейруляцией, и так, как диктовалось бы эффектом Пуассона. Конечно, эти соображения могут объяснить только ориентацию данных складок, но не их точную локализацию, зависящую от множества местных причин. Тем не менее экспериментальные исследования В. Г. Черданцева [209] выявили тесные связи между нейруляцией на головном конце зародыша, формированием этих складок и разметкой ротовой области у зародышей амфибий. Оказалось, например, что для формирования ротовых присосок в правильной локализации необходима миграция хотя бы части подстилающих их гиподермальных клеток через данные складки в дорсомедиальном направлении к скручивающейся нервной трубке. Таким образом, движения аксиализации существенно влияют на морфогенезы также и неосевых закладок.

ДИСКРЕТНАЯ СТРУКТУРА РАННЕГО РАЗВИТИЯ

Описание гастрულიционного и аксиального полей натяжений позволяет выявить дискретную пространственно-временную структуру раннего развития. В нем выделяются, во-первых, два относительно плавных периода, точно соответствующих гастрულიции и нейруляции в их классическом понимании. На основе сказанного мы можем утверждать, что каждый период характеризуется собственным структурно-устойчивым и топологически-инвариантным полем натяжений и что протекающие внутри каждого из них мор-

фопроцессы представляют собой прямое разворачивание этого поля (сокращения и сдвиги клеток, обусловленные установившимися в начале периода натяжениями). Отрезок же развития, предшествующий гастрюляции, и отрезок, расположенный на рубеже гастрюляции и аксиализации,— качественно иные. В это время происходит становление соответствующих полей, т. е. акты эмергенции. Каждый из них связан с формированием нового пучка кросслиний. На стадии поздней бластулы это пучок, соединяющий складывающиеся гастральные влячивания с углами бластоцеля (см. рис. 31, А). В течение всей гастрюляции топологическая структура этого поля в принципе не меняется: оно лишь вовлекает в себя по мере гастрюляции все новый клеточный материал, подходящий с дорсальной стороны к бластопору (см. рис. 31, Б). В удаленных от бластопора областях натянута только внешняя поверхность, кросслинии же отсутствуют.

Вторая эмергенция (топологическая трансформация) совершается на рубеже нейруляции и состоит в рассечении дорсальной области пучком симметричных кросслиний, конвергирующих либо точно к средней линии зародыша (в туловищной области), либо сбоку от нее (в головной области). Позже, по ходу нейруляции, происходят уже более локальные перестройки поля натяжений — преимущественно в головной области (см. рис. 31, Е, Ж), — а также деградация некоторых прежде возникших кросслиний (см. рис. 31, Д).

Периоды эмергенции в общем соответствуют таким этапам развития, которые Уоддингтон предлагал называть «эпигенетическими кризисами» [147], а П. Г. Светлов — критическими периодами развития [11]. Хорошо известно, что по ряду признаков, например по часто наблюдаемым задержкам развития, эти периоды отличаются от периодов гастрюляции и нейруляции, характеризующихся неуклонностью и безостановочностью хода. Такие задержки как раз естественны для эмергенции, когда решаются (нередко с участием случайного поиска) наиболее трудные для зародышей формообразовательные задачи. По сравнению с ними структурно-устойчивые периоды гастрюляции и нейруляции можно сравнивать с движением по уже накатанной дороге или с реализацией уже найденного решения задачи.

Заметим между тем, что нет ни теоретических, ни экспериментальных оснований считать, что именно в периоды эмергенций зародыши должны обладать повышенной чувствительностью ко всем без исключения внешним воздействиям, как полагали некоторые энтузиасты теории критических периодов развития.

Напомним, наконец, что морфопроцессы раннего развития в значительной мере независимы от клеточной специфичности и от цитодифференцировок. Однако при наличии сильной компетенции, которая порождается, прежде всего, первичной эмбриональной индукцией, морфопроцессы могут «обрасти» цитодифференцировочным содержанием. Именно такое сочленение морфогенеза и цитодифференцировок характерно для осевых зачатков позво-

ночных. Это сочленение, возникшее, по-видимому, при эволюционной встрече двух относительно независимых программ — компетенции к дифференцировке и морфогенеза, — представляет собой одну из самых глубоких и далеко не раскрытых проблем раннего развития. Именно в этом круге процессов следует искать звенья причинных цепей, связывающих чисто морфогенетические события с факторами, заведующими специфическими синтезами и экспрессией генов.

МОРФОГЕНЕЗ ЗАЧАТКОВ ОРГАНОВ

Аксиализация — позднейший по времени морфопроецесс, охватывающий практически весь зародыш позвоночного животного. Дальнейшие морфогенезы в развитии позвоночных носят локальный характер, приводя к формированию отдельных органов и частей тела. В развитии беспозвоночных целостные, охватывающие весь зародыш морфопроецессы выражены слабее и, как правило, сдвинуты на более ранние стадии: локальные морфогенезы играют у них еще большую роль. В данном разделе мы попытаемся рассмотреть наиболее общие закономерности именно этих, локальных морфогенезов.

Наиболее общая проблема, относящаяся ко всем без исключения локальным морфогенезам, — это проблема их пространственной разметки, т. е. вопрос о том, почему данный морфопроецесс протекает именно в такой, а не иной локализации в масштабах целого зародыша. Пространственная разметка локальных морфопроецессов тесно связана с понижением трансляционной симметрии зародыша. Такое понижение — неперемнная черта фактически всех органогенезов. Если речь идет об органогенезах, осуществляющихся на основе эпителиальных пластов, то понижение трансляционной симметрии может выражаться либо в образовании серии складок (например, жаберных), либо в выделении участков столбчатого, поляризованного эпителия (плакоды), либо в образовании последовательных вздутий (пузыри головного мозга позвоночных, отделы кишечника), иногда с их последующей отшнуровкой (целомические мешки низших вторичноротых). Обращаясь к органогенезам, протекающим на основе подвижных мезенхимных клеток, мы сталкиваемся прежде всего с наиболее универсальными морфопроецессами животного царства — метамеризацией мезодермы, либо гомономной (расчленение на одинаковые сегменты), либо гетерономной (расчленение на разные сегменты). Сюда же относится расчленение сплошных вначале мезенхимных масс зачатков конечности на отдельные хрящи и другие проецессы.

Обсуждение принципов разметки (понижения трансляционной симметрии) всех этих структур мы начнем с разбора следующего вопроса: в какой мере эта разметка связана с разметкой морфогенетических потенций? Происходит ли в ходе развития сразу рас-

членение на области с различными, неперекрывающимися и однозначно определенными потенциями (унипотентные области), или же вначале возникают более или менее существенно перекрывающиеся мультипотентные области, в которых обособление отдельных зачатков протекает уже вторично? В связи с поставленным вопросом мы обсудим также, какова роль индукторов в разметке зачатков органов.

Мультипотентность, индукторы и разметка

Одним из важнейших обобщений экспериментальной эмбриологии можно считать следующее: обособлению зачатков органов предшествует появление и достаточно длительное существование областей с широким набором пространственно перемешанных потенций (мультипотентных областей). Такой областью у зародышей позвоночных является прежде всего сам первичный индуктор (материал которого, будучи взят в достаточно большом количестве, может дать начало всем тканям зародыша), а также, во всяком случае у зародышей хвостатых амфибий вплоть до стадии средней гастролы, и вся мезодерма [210]. Есть основания полагать, что и в реагирующих тканях первичная индукция вызывает не сразу однозначное программирование по одному определенному направлению развития, а сначала расширение потенций. Уже говорилось, что презумптивная нейроэктодерма после эксплантации на стадии гастролы дает также и мезодермальные производные. Аналогичные выводы можно сделать и из таких результатов, полученных в свое время Гольтфретером (см. [11, с. 99]): в комбинациях из участка дорсальной губы бластопора тритона и анимальной эктодермы жерлянки (или наоборот) из обоих компонентов возникали зачатки, не входящие в число их собственных презумптивных потенций, например энтодермальные производные (легкие, печень, желчный пузырь). Как известно, эти органы не входят и в число тех, которые обычно индуцирует дорсальная губа. Их появление нельзя трактовать поэтому иначе как сильное расширение потенций и самого индуктора, и реагирующего материала.

Важно заметить, что характерное для многих тканей ранней-средней гастролы состояние пространственно перемешанной мультипотентности не предсуществует с начала развития, а возникает незадолго до данной стадии, отчасти в связи с первичной индукцией, отчасти с общим развитием компетентности. Это следует не только из вышеприведенных данных, связанных с первичной индукцией, но и, например, из опытов Х. Грунца [211] по выращиванию эксплантатов из отдельных презумптивно эктодермальных бластомеров: они не дают ничего кроме дифференцированной покровной эктодермы, т. е. их изначальные потенции достаточно определены и весьма узки. С чем бы ни было конкретно связано расширение потенций примерно к стадии ранней гастролы, оно требует сдвигов параметрического характера. Эти сдвиги, как

мы видим, не приводят сразу к неперекрывающейся разметке зачатков органов и соответствующих им потенциалов, но представляют собой, очевидно, какую-то ступень подготовки к ней.

Что можно сказать о роли индукторов в начинающейся позже разметке, одним из первых проявлений которой является разделение зачатка центральной нервной системы на спинной и головной мозг? Как известно, принимается, что именно двухкомпонентная структура первичного индуктора (его разделение на головной и туловищный индукторы, отождествляемые часто с истинными нейральным и мезодермальным индукторами) является основным фактором, разделяющим нервную систему на эти отделы. Однако прежде чем сделать окончательный вывод, примем во внимание следующие экспериментальные данные ([11], [212]).

1. Региональная специфичность различных переднезадних областей первичного индуктора не является стопроцентной: например, передние области крыши первичной кишки индуцировали не только головные, но также и туловищные нейральные и мезодермальные структуры, хотя и в несколько меньшем проценте случаев. Хорошо известно однако, что при нормальном развитии подобные перекрывания абсолютно исключены [212].

2. У зародышей хвостатых амфибий поворачивали индуктор на 180° или диссоциировали его на отдельные клетки и затем реассоциировали. В обоих случаях невозможно представить, чтобы исходная полярность индуктора сохранялась. Тем не менее у таких зародышей возникали нормальные нервные системы, правильно ориентированные относительно переднезадней оси зародыша. С другой стороны, как уже говорилось ранее, поворот головных участков презумптивной нейроэктодермы зародышей шпорцевой лягушки вместе с подстилающим их материалом индуктора на 90° относительно оси зародыша вызывал полную хаотизацию развития и перемешивание структур обоих листков, хотя взаиморасположение индуктора и реагирующей ткани в этих опытах не нарушалось [212].

3. Результат индукции зависит не только от того, взят ли головной или туловищный индуктор, но и от области зародыша, в которую он пересажен [11]. Так, головной индуктор вызывает образование только головных структур лишь будучи пересажен в головную область; в туловищной области он чаще всего образует полные зародыши, но лишь в том случае, если ось индуцированного зародыша совпадает с осью хозяина. Если же такого совпадения нет, то, против ожиданий, как раз головные органы индуцированного зародыша оказываются недоразвитыми. При этом слуховой пузырек индуцированного зародыша развит полнее на той его стороне, которая обращена к голове хозяина. Соответственно туловищный индуктор индуцирует только туловищные структуры, будучи пересажен в туловищную же область хозяина; при пересадке же его в головную область хозяина может возникнуть целый индуцированный зародыш, органы которого лежат на тех же уровнях, что и гомологичные органы хозяина.

Все приведенные факты говорят о том, что помимо внутренней региональности индуктора (которую, конечно, нельзя отрицать) имеются и другие, весьма мощные факторы продольной регионализации центральной нервной системы, локализованные как в ней самой, так и во всей, взятой как целое, головной или туловищной области зародыша. Можно предположить, что и эти факторы продольного расчленения аналогично факторам поперечного расчленения осевых органов связаны с полями механических напряжений.

Одним из подобных факторов могло бы быть растущее напряжение давления в скручивающейся нервной пластинке, которое может вызывать ее излом на границе будущей туловищной и головной областей.

Действуют ли вторичные индукторы как разметчики положения индуцируемых органов? На первый взгляд их функция именно такова: например, глазная чаша, будучи индуктором хрусталика, достаточно точно определяет положение последнего. Однако для более раннего индуктора головных структур — энто-мезодермы головной кишки — такое утверждение неправомерно, поскольку его области, индуцирующие линзу и сетчатку глаза, почти полностью перекрываются [212a]. Тем более нельзя рассматривать вторичные индукторы как однозначные матрицы внутренней организации индуцируемых органов. Напомним, например, о знаменитом опыте Г. Шпемана и О. Шотте по пересадке брюшной эктодермы зародыша лягушки в ротовую область зародыша тритона [213]: под влиянием нового окружения в трансплантате возникли ротовые структуры, характерные для бесхвостых, но не для хвостатых амфибий (ряды роговых зубчиков). Понятно, что в индукторе, пробудившем в пересаженной ткани способность к образованию этих структур, никак не могла содержаться матрица для детальной разметки индуцируемой ткани. В связи с данным опытом Г. Шпеман говорит об «абстрактности» индукционных процессов. Это высказывание близко к развиваемой здесь концепции параметрического, пространственно нелокализованного действия индуктора. Можно думать, что дальнейшее целенаправленное изучение вторичных индукций принесет новые подкрепления такой точке зрения.

В заключение скажем несколько слов о категории индукторов, названных Л. Саксеном [214] пермиссивными. Эти индукторы, воздействующие преимущественно на мезодермальные производные, могут обусловить лишь единственное, заранее известное направление дифференцировки в клеточном материале, который также заранее в этой дифференцировке детерминирован. Например, в норме вырост вольфова канала, а в искусственной экспериментальной ситуации также и участок спинного мозга зародыша вызывают образование почечных канальцев (и только их) в презумптивной метанефрогенной мезенхиме (и только в ней). Подобные индукторы должны рассматриваться как чисто динамические, силовые факторы, действующие на заранее уже детерминированный ма-

териал. Следует полагать, что какие-то решающие, хотя и трудно уловимые этапы детерминации реагирующего на них клеточного материала (т. е. зарождения и пространственного ограничения его компетенции) прошли еще до начала действия подобных индукторов. В этом отношении действие перmissive индукторов можно сравнить с действием гормонов, влияющих на уже специфически подготовленные к ним органы-мишени.

Наш общий вывод состоит в том, что участие индукторов в разметке взаимного расположения и внутренней структуры зачатков органов весьма ограничено. Если функционирование первичного индуктора предшествует разметке и направлено не столько на нее, сколько на создание пространственно перемешанного тот-эквивалентного поля, то действие перmissive индукторов происходит уже после осуществления разметки. Лишь относительно немногим индукторам, и то лишь в известном приближении, можно приписать разметочную функцию.

При экспериментальном исследовании развития амфибий была выявлена еще одна группа регионально-специфичных факторов, которые трудно или просто невозможно связать с какими бы то ни было индукторами, но которые оказывают вполне определенное влияние на разметку. Такие факторы были выявлены Гольцфретером, исследовавшим дифференцировку участков эктодермы гастролы, пересаженных в различные области более поздних зародышей (стадии нейрулы — хвостовой почки) (цит. по [215]). Из трансплантатов образовывались различные органы: балансеры, слуховые пузырьки, мускулатура, конечность, хорда, пронефрос и другие, что еще раз демонстрировало мультипотентность пересаженного материала. Главный интерес, однако, состоял в топографии возникавших закладок. С наибольшей частотой данные органы возникали на тех же уровнях, что и одноименные органы хозяина (иногда образуя с последними единое целое, иногда же развиваясь независимо). С другой стороны, область, где из трансплантата образовывался данный орган (поле органа), была шире области, где тот же орган возникал в норме, что приводило к взаимному перекрыванию полей разных органов. Например, хвосты возникали из трансплантатов в 26% случаев в области туловища хозяина, но в 4% случаев — в области конечности, а в 2% — даже в области жабер.

Эти результаты показывают, что на рассматриваемых достаточно поздних стадиях развития уже появляется некоторая регионализация возможностей развития тех или иных органов, но эта регионализация является еще неточной и взаимно перекрывающейся. Связана ли она с прямым индуцирующим действием окружения или же речь идет о влияниях иного рода? В некоторых случаях можно убедиться, что регионализующие факторы не столько иницируют или стимулируют тот или иной морфогенез, сколько придают ему структурную устойчивость. Например, презумптивная эктодерма ротовой присоски формирует присоску, будучи трансплантированной в любой участок тела зародыша, но

только в ротовой области присоска приобретает характерные размеры и форму [209].

Еще интереснее проанализировать данные по влиянию слухового пузырька и региональных факторов на развитие парных конечностей амфибий. Как известно, у зародышей хвостатых амфибий пересаженный под туловищную эктодерму слуховой пузырек индуцирует над собой дополнительную конечность (цит. по [215]). Это влияние неспецифично и связано, по-видимому, с тем, что слуховой пузырек или другой зачаток (а в некоторых случаях инородное тело) оттягивает на себя часть окружающей мезенхимы, которая концентрируется между этим зачатком и эктодермой, где и формирует дополнительную конечность. Процент индукции тем ниже, чем дальше от зачатка нормальной конечности пересажен пузырек. Однако если имплантировать пузырек совсем близко к нормальному зачатку, последний деформируется, оставаясь единым (дополнительной конечности не возникает). Единая конечность возникает и в том случае, если удалить нормальный зачаток, на его место пересадить другой такой же зачаток и рядом имплантировать слуховой пузырек. Но если трансплантировать зачаток конечности от другого зародыша в боковую область, далеко от места его нормального возникновения, и рядом имплантировать слуховой пузырек, трансплантат, как правило, рассасывается (хотя без расположенного поблизости слухового пузырька он развивается нормально) [216].

Все эти опыты в совокупности можно интерпретировать следующим образом. Факторы индукции конечности и региональные факторы, способствующие ее развитию, в данном случае совершенно различны. Первые носят характер реальных силовых возмущений, оттягивающих мезенхиму и концентрирующих ее в нетипичном месте, вторые можно уподобить параметрическим факторам, обеспечивающим структурно-устойчивое развитие зачатка. Если оба фактора пространственно совпадают, то в высоком проценте случаев развивается единая конечность более или менее нормальной структуры. Если они не совпадают (слуховой пузырек имплантирован далеко от места нормальной закладки), то процент индукции низок и, более того, нередко нарушается развитие трансплантированного поблизости зачатка, которое, следовательно, оказывается в этом месте неустойчивым. Таким образом, индуктор вызывает достаточно типичный результат лишь при наличии определенных регионализующих факторов. В случае первичной индукции таким фактором является, как мы уже знаем, аксиальное поле натяжений. Не исключено, что и другие регионализующие факторы связаны с полями механических напряжений. Еще существеннее роль последних непосредственно в формообразовании зачатков. Рассмотрим имеющиеся на этот счет фактические данные и теоретические построения отдельно для трубчатых эпителиальных зачатков и зачатков, возникающих на основе мезенхимы (мезодермальные сомиты и другие производные).

Общие закономерности морфогенеза трубчатых эпителиальных зачатков

Некоторые подобные зачатки, в особенности происходящие из эктодермы, зависят, по крайней мере в начале своего морфогенеза, от ближайшего окружения, в частности от наличия мезенхимы и продуцируемого ею коллагена. Показано, например, что для нормального ветвления эпителиальных трубочек желез пищеварительного тракта необходима коллагеновая подстилка, которая, вероятно, поляризует сократительную микрофиламентарную активность эпителиальных клеток [217, 218]. Тем не менее можно с уверенностью сказать, что практически ни в одном случае факторы окружения не могут играть роли разметочной матрицы для эпителия: в морфогенезе эпителиальных зачатков всегда налицо момент самоусложнения. Он особенно значителен в морфогенезе нейроэпителиев позвоночных, энто- и мезодермальных эпителиев личинок беспозвоночных (например, иглокожих) или же при развитии почек гидроидных полипов из двухслойного эпителия.

Можно ли построить замкнутую модель такого самоусложнения, т. е. такую модель, в которой каждый предыдущий шаг морфогенеза эпителиального пласта будет создавать начальные условия для последующего, более или менее однозначно его определяя? Впервые такая попытка была предпринята А. Г. Гурвичем [34], использовавшим прием, который может быть назван правилом нарастания кривизны (ПНК): скорость возрастания кривизны некоторого малого участка эпителиального пласта пропорциональна его исходной кривизне и направлена в сторону ее увеличения. Мы полагаем, что это правило (приложимость которого к реальным морфогенезам будет показана позже на конкретных примерах) отражает по меньшей мере два различных, хотя и взаимосвязанных механизма: деформацию целого пласта за счет взаимного латерального механического давления слагающих его клеток и активную тенденцию клеток, расположенных на изгибах пласта, изменить свою форму так, чтобы увеличить эти изгибы.

Прежде чем перейти к рассмотрению этих механизмов, введем следующие определения: будем называть положительной, или + кривизной, кривизну выпуклых поверхностей и отрицательной, или - кривизной, кривизну вогнутых поверхностей.

Обсудим первый механизм. Наличие латерального механического давления в эпителиальных пластах (взаимное боковое сжатие их клеток) следует из того факта, что немедленно после разрезания пластов края разреза заходят друг за друга (перекрываются). Такое захождение описано на столь разных объектах, как эпителии гидроидных полипов [117], нейральные эпителии зародышей амфибий и птиц (наблюдения автора и И. И. Наумиди) и растительные зачатки, где оно впервые и было обнаружено [156]. Силы латерального давления могут быть связаны: 1) с увеличением объемов клеток в результате поступления в них воды

(растения и, возможно, гидроидные полипы); 2) с сокращением предварительно растянутых и поляризованных клеток в направлениях, перпендикулярных или косых к поверхности пластов (гидроидные полипы, нейральные эпителии и, вероятно, другие виды эпителиев), оба пункта см. гл. 2; 3) возможно, с размножением клеток и встраиванием их в толщу пласта (нейральные эпителии).

Чтобы оценить морфогенетический эффект любой из этих сил, необходимо учесть, что практически во всех реальных клеточных пластах имеются структуры, препятствующие их неограниченному растяжению, — перисарк гидроидных полипов, базальные мембраны и др. В этих условиях латеральное механическое давление клеток, стремящееся увеличить периметр пласта, будет приводить к уже знакомой нам (гл. 3) Эйлеровой неустойчивости, а эта последняя — к усложнению формы пластов, т. е. к возрастанию количества областей разнонаправленной кривизны. Такое усложнение будет наблюдаться даже в участках пластов с исходно круглыми сечениями — на них возникнет некоторое число складок (рис. 38, А). Можно думать, что именно так образуются щупаль-

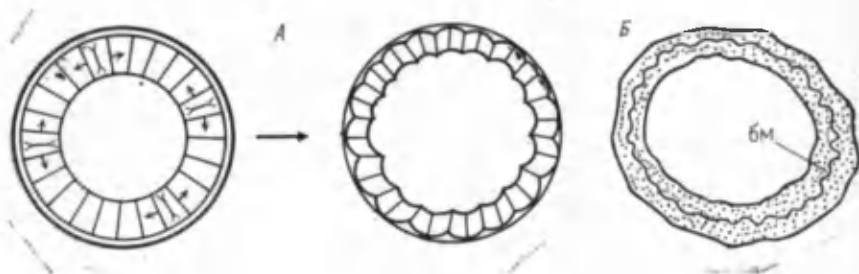


Рис. 38. Возникновение складчатости в зачатках круглых сечений, растяжение которых ограничено внешней мембраной:

А — схема (показаны постулируемые силы радиального сокращения клеток и порождаемое этими силами латеральное давление); Б — формирование зачатков щупалец на поперечном срезе через почку гидранта *Obelia* (точками показаны клеточные ядра); бм — базальная мембрана, разделяющая экто- и энтодерму

ца в гидрантных почках гидрополипов (рис. 38, Б) и мутовчатые структуры у растений. Задача определения числа таких складок в зависимости от геометрических и механических параметров зачатков трудна [154], и соответствующие исследования еще не проведены.

Значительно проще оценка ближайшего морфогенеза пласта, уже обладающего существенно неравномерной начальной кривизной: очевидно, что исходно наиболее выпуклые участки (участки с наибольшей + кривизной) будут под действием сил латерального давления и далее выпячиваться быстрее участков с меньшей + кривизной. В результате последние могут стать вогнутыми, т. е. приобрести — кривизну: рельеф зачатка будет предсказуемым

(зависимым от начальной геометрии) образом усложняться. В простейшем случае и в пределах реальной, но слишком большой кривизны изменение формы пласта будет подчиняться соотношению (рис. 39, А)

$$S = kF = kP \sin \alpha = kP/R. \quad (16)$$

Здесь S — центробежный сдвиг клетки, который в силу вязкости пласта принимается пропорциональным силе F , являющейся равнодействующей сил латерального давления P от соседних клеток на данную клетку; R — радиус кривизны рассматриваемого малого участка пласта (в пределе — участка из трех клеток).

Другой механизм усиления изгибов основан на предположении, что клетки, расположенные на уже сформированных изгибах клеточных пластов, стремятся и далее увеличить кривизну дан-

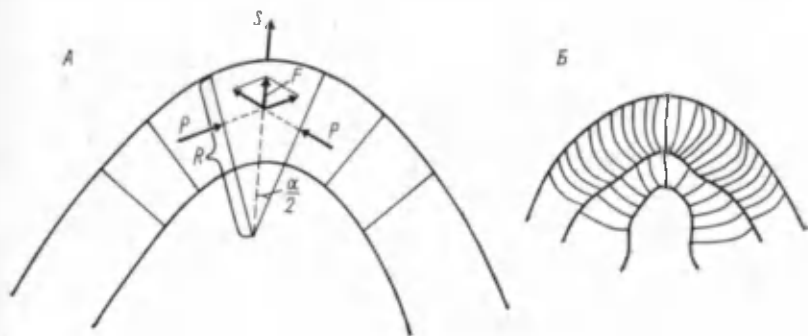


Рис. 39. Схемы нарастания кривизны: А — схема расчета по формуле (16); Б — конфигурация экто- и энтодермальных клеток на вершине гидрантной почки *Obelia* (конвергенция базальных отрезков боковых клеточных стенок соответствует более высокой кривизне, нежели кривизна поверхностей зачатка)

ного изгиба путем активного изменения своей формы. Действительно, в самых различных эпителиях боковые стенки клеток, расположенных на максимумах кривизны, или по крайней мере базальные участки этих стенок расположены по нормали не к различной поверхности пласта, а к поверхности более высокой кривизны, как бы предвосхищая дальнейший изгиб пласта (рис. 39, Б). Латеральным давлением такие «прогностические» (по терминологии Гурвича, [138]) деформации клеток объяснить невозможно. Однако можно привлечь сюда модель УС—КПК (см. гл. 3), прилагая ее в данном случае не к целым клеткам, а отдельно к их апикальным и базальным частям: базальные части клеток, расположенных на пассивно созданной + кривизне, окажутся автоматически сжатыми в тангенциальном и растянутыми в радиальном направлениях, т. е. как бы пассивно поляризованными в радиальном направлении. Согласно предпосылкам модели УС—КПК они должны после этого начать уже активную поляризацию в том же направлении, наращивая исходную кривизну.

Правило нарастания кривизны и отражающее его соотношение (16) могут служить основой для моделирования морфогенеза эпителиальных пластов, выполняемого на ЭВМ или в простейших случаях вручную. Пока что моделировались только те эпителиальные морфогенезы, для которых допустимы двухмерные приближения. Речь идет о достаточно многочисленных зачатках, являющихся телами вращения или ограниченных цилиндрическими поверхностями.

При ручном моделировании контур зачатка аппроксимируется некоторой ломаной ($ABCDE$ на рис. 40, А), на продолжениях

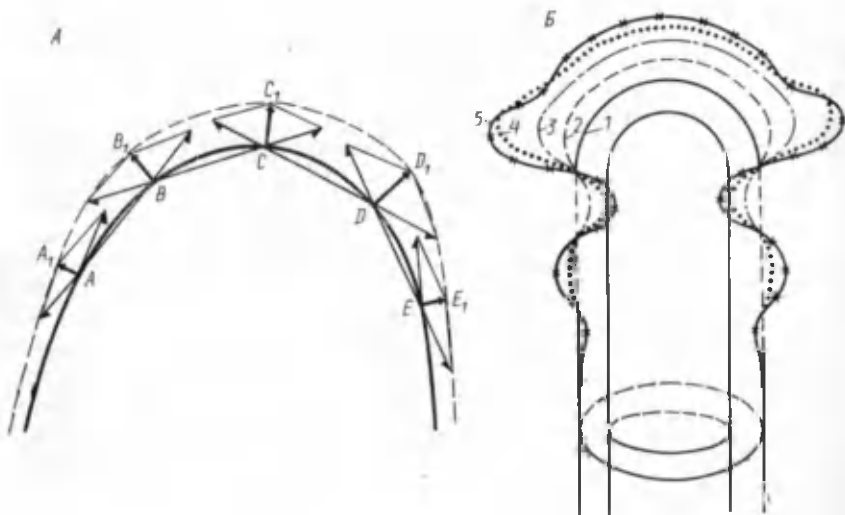


Рис. 40. Схема (А) и пример (Б) ручного моделирования морфогенеза эпителиальных зачатков исходя из ПНК и формулы (16). На Б контуры 2—5—последовательные стадии моделирования морфогенеза исходной формы (контур 1)

сторон, которой строятся параллелограммы сил бокового давления. Результирующие векторы AA_1, BB_1, \dots, EE_1 выражают центробежные смещения точек A, \dots, E , а соединение точек $A_1B_1C_1D_1E_1$ образует контур последующей стадии. С ним продлевается аналогичная процедура и т. д. Чем меньше величина центробежных смещений на каждом шаге моделирования, тем точнее должен быть общий результат построения.

Используем ручное моделирование для имитации морфогенеза некоторого идеализированного зачатка, представляющего собой цилиндр, сопряженный с полусферой (на рис. 40, Б внутренний сплошной двойной контур показывает его продольное сечение). Подобную форму имеют слепые концы самых различных эпителиальных трубок: кишечной, нервной, стеблей гидрополюпов и др. Построение показывает, что форма такой трубки должна последовательно усложняться (рис. 40, Б, контуры 2—5): ее вершина

в рассматриваемом сечении подразделится на три отдела — центральный и два боковых (если зачаток представляет собой тело вращения, то боковые отделы образуют единый торондальный валик). Такое расчленение действительно типично для всех названных выше, столь различных эпителиальных трубок: в первичном кишечнике (архентероне) личинок иглокожих данные отделы соответствуют передней кишке и целомическим карманам, в нервной трубке позвоночных — переднему мозгу и глазным выступам промежуточного мозга, в побегах гидрополипов — гипостому и зачатку шупалец.

Далее, как видно из построения, волны + и — кривизны будут постепенно распространяться от вершины зачатка проксимально, вовлекая в себя области исходно нулевой продольной кривизны. Такой процесс может протекать реально (нейромеры продолговатого мозга позвоночных, проксимальные области гидранта гидроидных полипов) либо гаситься локальными условиями (падением клеточной плотности, препятствиями деформации пласта и т. д.). На примере нашего построения видно, что ПНК обеспечивает не только локальное усложнение формы пласта, но и своего рода дальное действие: каждый участок механически напряженного клеточного пласта как бы ощущает форму (градиент кривизны) даже отдаленных от него участков и в конечном счете — всего зачатка в целом. Эти влияния, передающиеся, как и в случае контактной поляризации клеток, через соседние участки, обеспечивают целостность морфогенеза. Наличие подобных «волн кривизны» можно непосредственно наблюдать (с помощью цейтраферной микрокинсьемки) на гидроидных полипах, где они совпадают с фазами подъема каждой очередной ростовой пульсации [219].

Более точное моделирование морфогенеза гидроидных полипов было предпринято А. В. Лакиревым на ЭВМ с использованием алгоритма

$$S = k \cos \alpha / R, \quad (17)$$

где S — центробежный сдвиг данной клетки; R — радиус кривизны данного участка стенки зачатка; α — угол боковой клеточной стенки к поверхности зачатка. Видно, что (17) отличается от (16) лишь введением множителя $\cos \alpha$. Если обратиться к схеме ростовых пульсаций гидрополипов (гл. 2; см. рис. 18), то станет очевидным, что длина дистального продвижения внутренних концов клеток в фазе максимума РП пропорциональна именно этому множителю, поскольку дистальное продвижение осуществляется за счет поворота клеток примерно до угла в 90° с осью побега. Таким образом, данный множитель отражает активный компонент рассматриваемого морфогенеза.

Как видно из рис. 41, А результаты машинного моделирования в общем близки к результатам ручного моделирования: точно так же воспроизводится подразделение зачатка гидранта на гипостом, зачатки шупалец, узкую «шейку» и расположенную ниже расширенную диафрагму. Тот же алгоритм, практически совпадающий в данном случае с выражением (16) из-за нормального располо-

жения всех клеточных осей к поверхности зачатка, был применен к морфогенезу промежуточного мозга куриного зародыша (рис. 41, Б). Как видно из рисунка, воспроизводится, хотя и в самом общем виде, закладка глазного бокала. В данном случае приблизительность результата связана, по-видимому, с неучетом существенной в этом зачатке кривизны третьего измерения.

Попытаемся учесть чисто качественно роль трехмерной кри-

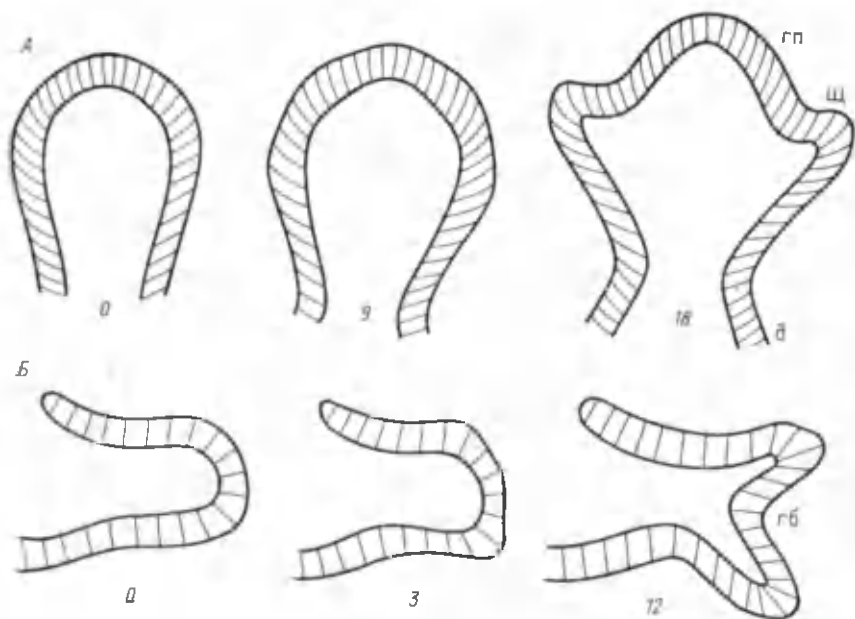


Рис. 41. Примеры машинного моделирования зачатков различной исходной формы по формуле (17). 0 — исходные стадии, цифры указывают последовательные шаги моделирования:

А — моделирование морфогенеза гидрантной почки *Obelia*, исходя из реальной начальной формы зачатка; Б — моделирование морфогенеза промежуточного мозга куриного зародыша. Показаны правые половины поперечных сечений; гб — глазной бокал, гп — гипостом, д — диафрагма, щ — зачаток щупалец

визны на примере изогнутых эпителиальных трубок, к которым можно отнести на этот раз уже медиальные отделы все тех же эпителиальных трубок: стеблей гидрополипов, кишечника личинок иглокожих, нервной трубки позвоночных. Учесть приближенно трехмерную кривизну можно, приняв во внимание их так называемые главные кривизны во взаимно перпендикулярных плоскостях, а именно в продольном и поперечном сечениях. В таком случае очевидно, что на выпуклой поверхности изогнутых трубок обе главные кривизны будут иметь знак +, а на вогнутой стороне одна кривизна будет положительной, а другая — отрица-

тельной (рис. 42, А). Оставляя пока без обсуждения непростые вопросы количественного учета вклада обеих кривизн в дальнейший морфогенез, мы можем, однако, сделать следующие важные и подтверждающиеся на реальном материале качественные выводы.

1. В нерасчлененных изогнутых трубчатых эпителиальных зачатках кривизна вогнутой (+, -) стороны всегда будет меньше кривизны выпуклой (+, +) стороны (рис. 42, А, Б). Действительно, на выпуклой стороне обе главные кривизны направляют

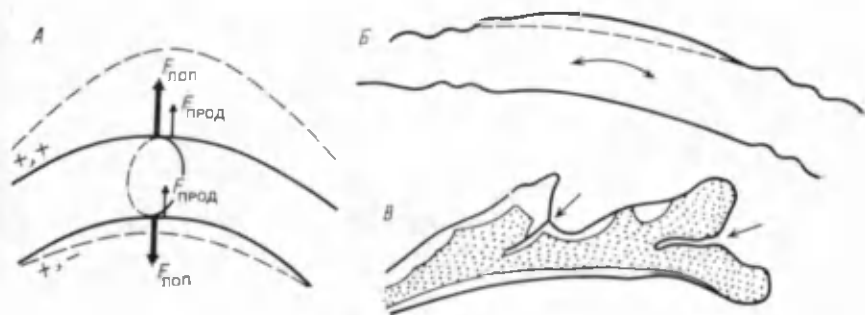


Рис. 42. Качественные закономерности морфогенеза изогнутых эпителиальных трубок:

А — построение, демонстрирующее силы, увеличивающие кривизну выпуклой стороны по сравнению с вогнутой (пунктир — ожидаемый контур зачатка с исходно параллельными сторонами); Б — пример соблюдения этой закономерности на стебле гидрополипа *Obelia* (жирный контур — реальные очертания, пунктир проведен параллельно вогнутой стороне); В — иллюстрация большего расчленения выпуклой стороны по сравнению с вогнутой на примере гидроидных полипов сем. Sertulariidae; $F_{\text{поп}}$ — изгибающая сила, действующая от поперечного сечения, $F_{\text{прод}}$ — изгибающая сила, действующая от продольного сечения

морфогенез к дальнейшему выпячиванию (силы $F_{\text{поп}}$ и $F_{\text{прод}}$ направлены в одну сторону), тогда как на вогнутой стороне изгибающие усилия, связанные с обеими кривизнами, направлены противоположно (рис. 42, А). Но поскольку при последующем морфогенезе в окрестности каждого выпячивания возникает впячивание и т. д., отсюда же следует, что: 1) выпуклая сторона трубчатых эпителиальных зачатков расчленена больше вогнутой стороны (рис. 42, В); 2) при расчленении изогнутых трубчатых эпителиальных зачатков диаметр возникающих выпячиваний меньше диаметра впячиваний.

Действительно, впячивания могут возникнуть только на вогнутой стороне зачатка и притом только в пределах той ее области S (если такая область вообще существует), где — кривизна продольного сечения превышает повсеместную + кривизну поперечных сечений (рис. 43, А). Понятно, однако, что эта область не может быть большой и соответственно ее продольное дуговое

сечение — достаточно протяженным. Если обозначить это дуговое сечение через D_s , то должно быть $D_s \ll 2\pi R$, где R — радиус поперечных сечений зачатка: при несоблюдении этого неравенства зачаток закрутился бы в спираль. Между тем выпячивания, закладывающиеся на выпуклой стороне, как видно из рисунка, подобных ограничений не испытывают, отчего они в общем случае (при достаточно плавных градиентах продольной кривизны за-

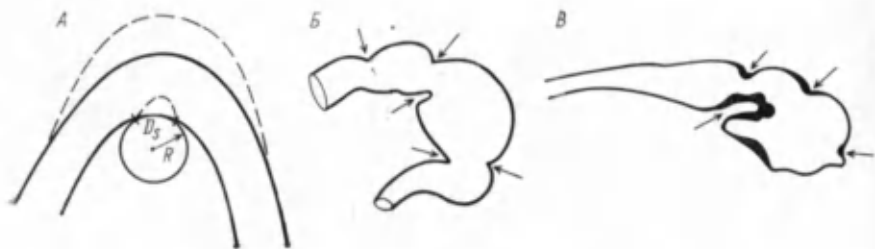


Рис. 43. Иллюстрация правила о большей узости впячиваний по сравнению с выпячиваниями:

А — теоретическая схема (см. текст); Б — схема кишечной трубки личинки морского ежа; В — схема сагиттального разреза через нервную трубку зародыша позвоночного. Короткие стрелки на Б и В указывают на впячивания, которые всегда уже примыкающих к ним выпячиваний

чатка) больше выпячиваний. Проведенное рассуждение применимо не только к «первичным» выпячиваниям, возникающим на исходно вогнутой стороне, но и ко «вторичным» выпячиваниям, окаймляющим ранее возникшие выпячивания. Соблюдение данной закономерности имеет большое биологическое значение, позволяя природе конструировать из гладких изогнутых трубок широкие пузырьвидные вздутия, разделенные узкими впадинами (рис. 43, Б, В).

Подводя итоги всему сказанному в данном разделе, можно сделать вывод, что ПНК и связанные с ним закономерности могут являться источником достаточно упорядоченного и предсказуемого усложнения формы эпителиальных пластов и основой для моделирования такого усложнения.

Влияние толщины стенок на морфогенез трубчатых зачатков

В главе 3 говорилось, что в стенках цилиндрического тела, находящегося под напряжениями давления, отношение окружных напряжений к продольным возрастает по мере утолщения стенок (см. уравнение (12)). Следовательно, при наличии некоторого постоянного сопротивления утолщение напряженной стенки трубчатого зачатка будет способствовать его поперечному расширению, а утоньшение — продольному растяжению. Это ясно подтверждается на примере морфогенеза гидроидных полипов: расширению их стеблей при образовании зачатков гидрантов предшествует движение энтодермального слоя в верхушечную часть стебля

(рис. 44, А—В). Поскольку клетки энтодермы тоже пульсируют и создают периодические напряжения давления, ее продвижение в верхушку равносильно утолщению «активной» стенки зачатка и, значит, увеличению окружных (расширяющих) напряжений по отношению к продольным. Это и приводит к расширению зачатка (рис. 44, Г). Однако по мере дальнейшего роста зачатка гидранта его полость постепенно увеличивается и стенки становятся относительно тоньше. Соответственно этому поперечное растяжение

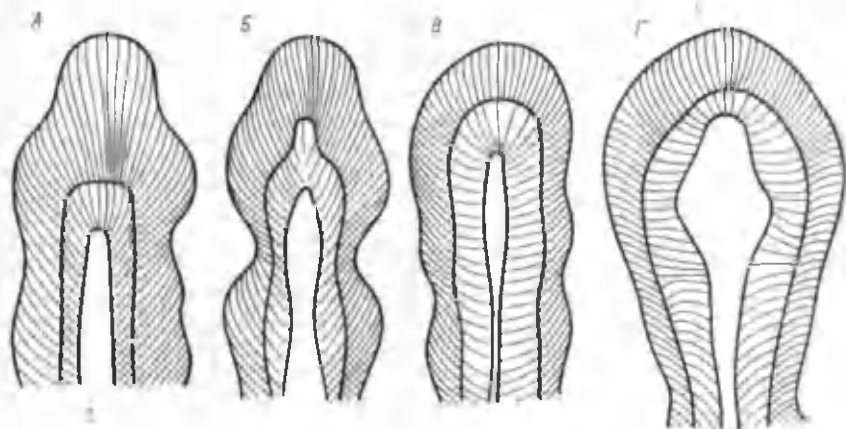


Рис. 44. Переход от роста стебля (А, Б) к формированию расширенного гидранта (В, Г) у гидроидного полипа *Obelia*

зачатка замедляется и наконец полностью прекращается, при том что продольный рост некоторое время продолжается с постоянной скоростью.

Приведем еще один, как нам кажется, наглядный пример. На стволе гидроидного полипа *Dynamena pumila* поочередно образуются мутовки с более узким и с более широким диаметром основания и соответственно с более узкой и широкой центральной полостью. Мутовки с более узкой центральной полостью (т. е. с относительно более толстыми стенками) начинали расширяться интенсивнее, нежели мутовки с широкой полостью. Вместе с тем мутовки обоих типов прекращали свое расширение при одном и том же поперечнике полости. Нетрудно видеть, что все это соответствует теоретическим ожиданиям.

Роль внутриполостного давления в морфогенезе трубчатых зачатков

До сих пор мы рассматривали эффекты внутривещного механического давления, игнорируя внутриполостное давление. Такой подход оправдывается тем, что по крайней мере начальные

этапы морфогенеза трубчатых зачатков могут протекать при их незамкнутости, т. е. при сообщении внутренней полости с внешней средой, что исключает возможность внутривещного давления. Однако на более поздних этапах развития, уже после осуществления начальной «разметки», внутривещное давление (положительное или отрицательное) может играть существенную роль. Например, Л. А. Мартынов [154] полагает, что изменения тургорного давления в полости сифоновой водоросли ацетабулярия могут привести к потере механической устойчивости ее стенок и в результате к образованию сразу целого венчика складок. В пределах же сохранения механической устойчивости силы внутривещного давления приводят в основном к скруглению возникших пузыревидных эпителиальных вздутий и к поддержанию их формы. Такова роль давления спинномозговой жидкости в зачатке головного мозга и жидкости стекловидного тела в полости глазного бокала. При снятии этих давлений путем введения трубки в данную полость зачатки спадаются, а их стенки становятся складчатыми [221, 222]. Это показывает, что именно силы внутреннего давления подавляют тенденцию стенок трубчатых зачатков к складкообразованию, позволяя проявиться только первым ее этапам (разметке зачатка на относительно крупные отдели).

Ф. Манасек ([223] и устное сообщение) описал возрастание давления гелеобразного клеточного секрета в стенке зачатка сердца и приписал ему функцию диссимметричного искривления сердечной трубки. Диссимметрия возникает из-за того, что на поверхности сердечной трубки имеется особый каркас из внеклеточного матрикса, «намотанный» на трубку в виде левовращающей спирали. Модельные опыты показали, что при повышении давления внутри такого каркаса уже на 10% покрытая им трубка искривляется влево, что и наблюдается на зачатке сердца.

Условия масштабной инвариантности трубчатых зачатков. Связь с моделью УС—КПК

Если морфогенез трубчатых зачатков осуществляется на основе ПНК, то для соблюдения масштабной инвариантности необходимо геометрическое подобие их начальных форм. С другой стороны, как показали компьютерные имитации морфогенеза, для этого достаточно лишь весьма приблизительного подобия. Нередко для его достижения не требуется специальных механизмов. Например, верхушки достаточно длинных обрезков стволов гидроидных полипов всегда будут иметь после заживления раны примерно одну и ту же форму, что вполне достаточно для масштабной инвариантности дальнейшего морфогенеза. В более общих случаях, например если начальные формы приблизительно сферичны (бластула), их подобие может достигаться с помощью механизмов, описываемых моделью УС—КПК. Обсудим отношения между данной моделью и закономерностями морфогенеза

трубчатых зачатков. Как теоретические соображения, так и фактические данные свидетельствуют о наличии между ними тесных взаимосвязей. Действительно, с одной стороны: 1) именно КПК является предпосылкой последующего сокращения клеток и, следовательно, создания внутрипластового давления; 2) обрыв фронта клеточной поляризации, вытекающий из модели УС—КПК, порождает те начальные изломы кривизны, которые являются зародышами последующего усложнения рельефа зачатка уже согласно ПНК. Причем очевидно, что если взять, например, исходно сферические зачатки или же зачатки любой подобной между собой формы, то эти изломы возникнут в геометрически гомологических местах, чем будет обеспечена масштабная инвариантность последующего морфогенеза, управляемого ПНК.

С другой стороны, изменения кривизны клеточных пластов, идущие на основе ПНК, будут влиять на расположение зон поляризации — растяжения клеток и создавать тем самым новые начальные условия для работы факторов УС—КПК. Особенно тесные взаимодействия между кривизной пластов и поляризацией — натяжениями в них наблюдаются в зачатке головного мозга зародышей позвоночных. По данным С. В. Савельева ([220] и устное сообщение), тангенциальные движения клеток в стенках мозгового зачатка, существенно влияющие как на его последующее формообразование, так и на направление роста нервных волокон из головногомозговых центров, связаны с расчленением стенок на домены поляризованных и растянутых клеток. Поляризация клеток приводит, в частности, к изменениям кривизны пластов, но и сама от них зависит, что особенно ясно на примере глазного зачатка. При инвагинации глазного бокала его внутренняя стенка (будущая сетчатка) сжимается, а внешняя (будущий пигментный эпителий) — растягивается. Соответственно поляризация клеток стимулируется в сетчатке и подавляется в пигментном эпителии. Искусственное понижение внутриглазного давления путем введения трубочки в полость глазного бокала (а также аналогично действующая генетическая аномалия развития) приводит к почти полному подавлению впячивания, появлению складок внутреннего слоя и распространению от него клеточной поляризации на часть внешней стенки (что затем приводит к трансдифференцировке этой части в сетчатку) [221]. Все эти нарушения естественно вытекают из модели УС—КПК и иллюстрируют ее связи с силами, вызывающими впячивание пластов.

Данный пример иллюстрирует также дифференцировочную роль эффектов нарастания кривизны. Известно, что до начала инвагинации стенки глазного бокала все его участки эквипотенциальны: любой может превратиться как в сетчатку, так и в пигментный эпителий. Именно растяжение клеток будущей внешней стенки переводит их на путь пигментной дифференцировки, тогда как снятие растяжения и последующая поляризация вызывают, как мы только что видели, обратный процесс — трансдифференцировку в сетчатку. Очевидно, однако, что распределение

сил растяжения-сжатия целиком связано с ходом предыдущего морфогенеза. Иными словами, развитие глазных зачатков позвоночных — один из самых наглядных примеров морфогенез-зависимой дифференцировки. Этот пример показывает, что морфогенез эпителиальных зачатков может осуществлять не только чисто морфологическую, но и дифференцировочную разметку тех мультипотентных полей, в пределах которых этот морфогенез начинается.

МЕТАМЕРИЗАЦИЯ МЕЗОДЕРМЫ

Формирование сегментов (метамеров) из рыхло связанных, подвижных клеток среднего зародышевого листка — один из наиболее универсальных морфопроецессов. Кроме позвоночных метамеризация мезодермы в ясной форме наблюдается у кольчатых червей и членистоногих. Сегментация тела наблюдается и у многих других животных (плоские черви, боконервные моллюски, относящиеся к разным типам колониальные формы), но в этих случаях ведущую роль в ней играет, как правило, не мезодерма, а эктодерма. Несмотря на универсальность и огромную биологическую важность метамеризации, ее клеточные основы изучены еще крайне мало. В последнее время интерес к данному процессу сильно возрос в связи с расшифровкой первичной нуклеотидной структуры так называемых «генов метамеризации», которые как будто присутствуют у всех членистых животных (полихет, насекомых, земноводных, птиц и млекопитающих) и отсутствуют у нечленистых (нематод и иглокожих) [224]. Гомозиготные мутации по этому гену у дрозофилы вызывают нарушения метамеризации; истинная функция этого гена в других группах животных пока не установлена.

Как ни интересны эти факты, понятно, что даже если подтвердится универсальная роль одного и того же гена в метамеризации у различных групп животных, отсюда еще очень далеко до понимания ее морфогенетических механизмов. И раньше не возникало сомнений в том, что генетические факторы могут существенно (в общем случае — параметрически) влиять на морфогенез, но так же несомненно, что эти влияния реализуются лишь через посредство длинной цепи промежуточных эпигенетических факторов (частично порожденных другими генами), которые неузнаваемо трансформируют исходные влияния данного гена. Тем более необходимо это учитывать при сопоставлении крупных, удаленных друг от друга групп животных: наличие сегментации у кольчатых червей или отсутствие ее у иглокожих не может сводиться к наличию или отсутствию какого-либо одного гена, а теснейшим образом связано с глубокими различиями всей их архитектоники, а значит, и всего их генома в целом.

Значительно ближе к морфогенезу другой результат той же группы авторов: выявление непосредственного продукта гена метамеризации (его мРНК) в бластодерме яйца дрозофилы сначала

(до целлюляризации бластодермы) в виде однородной ленты, а несколько позже (перед самым началом целлюляризации) — в виде полос, число которых вдвое меньше числа будущих сегментов зародышевой полоски, а локализация соответствует задней половине одного сегмента и передней половине соседнего [225].

С чем связана эта удивительная разметка, можно ли интерпретировать ее в духе модели Гирера — Мейнхардта как чисто химическую? Обращает на себя внимание четкая приуроченность момента этой разметки к вытяжению всех клеточных ядер бластодермы перпендикулярно ее поверхности. Такая зависимость вряд ли случайна, а повсеместное вытяжение ядер должно быть следствием каких-то кооперативных перестроек цитоскелета бластодермы. Поэтому можно думать, что и данная разметка осуществляется не в гомогенной фазе, а связана (как и клеточные разметки типа КПК) с цитоскелетно-мембранными преобразованиями. Дальнейшие исследования должны прояснить этот вопрос.

На других сегментирующихся системах предварительная метамерная химическая разметка не обнаружена. Рассмотрим поэтому клеточные и субклеточные процессы, сопровождающие метамеризацию, в основном на примере куриного зародыша. Прежде всего необходимо указать на явные предсегментационные изменения в клетках осевой мезодермы, опережающие переднезаднее движение фронта морфологически видимой сегментации на расстоянии 2—3 сомитов. Эти изменения проявляются в возрастании площади межклеточных контактов, увеличении количества межклеточного матрикса [226], возрастании митотического индекса [227], а также в качественно иной реакции на разрезы мезодермальной клеточной сети: если в более задних областях осевой мезодермы после разреза края раны расходятся незначительно и окружающие рану клетки сохраняют прежнюю структуру интактной мезодермальной сети, то в области, расположенной непосредственно сзади от последнего сомита, края раны немедленно после разреза резко расходятся и расположенные там клетки через 3—5 мин приобретают вид настоящего эпителия, поляризуясь перпендикулярно к раневой поверхности. Эта реакция, свидетельствующая о зарождении в осевой мезодерме непосредственно перед сегментацией механических натяжений и тенденции к поляризации (эпителизации) клеток, подавляется цитохалазином В [228]. Как уже говорилось (см. гл. 2), в этой же области возрастает концентрация актина [135].

Такое состояние предрасположенности к сегментации (назовем его компетенцией к сегментации) возникает в клетках осевой мезодермы определенного краниокаудального уровня к данному моменту развития вполне автономно, вне прямой зависимости от их положения. Это проявляется в том, что после поворота участка еще несегментированной мезодермы на 180° сегментация в нем начинается с исходно переднего конца, т. е. против направления полярности хозяина [229]. По-видимому, возникновение компетенции здесь, как и в других случаях, есть результат жесткой

временной программы. В данном случае начальным моментом ее отсчета в клетках осевой мезодермы является, возможно, время их иммиграции под эпибласт.

Своеобразные предсегментационные изменения зарегистрированы также в осевой мезодерме шпорцевой лягушки. Они проявляются в том, что на расстоянии 2—3 сомитов от последнего сформированного к данному моменту сомита движется волна повышенной чувствительности клеток к тепловому шоку [230]. Какие-либо другие признаки этой волны пока неизвестны.

Собственно морфогенез сомита куриного зародыша начинается, по данным [228, 231], с формирования в медиодорсальной стенке осевой мезодермы (эта стенка имеет более плотную эпителиоидную упаковку клеток, нежели другие области осевой мезодермы) своеобразных веероподобных групп растянуто-поляризованных клеток, обращенных узкими концами в глубь осевой мезодермы. Сначала возникает несколько маленьких групп по 2—3 клетки каждая (рис. 45, А, 1), затем они объединяются в один большой

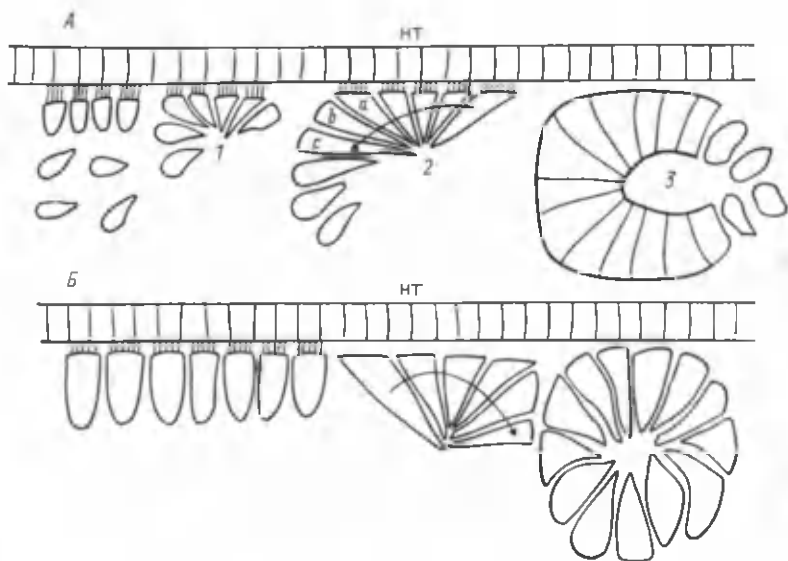


Рис. 45. Схемы «веерных» механизмов разметки осевой мезодермы на сомиты:

А — зародыш курицы; Б — зародыш тритона, нт — поверхность нервной трубки. Изогнутые стрелки — направление волны роста веера. Другие объяснения — в тексте

«клеточный веер», а еще позже его задний конец начинает, вовлекая в себя окружающие клетки осевой мезодермы, загигаться в вентральном направлении, намечая собой заднюю стенку очередного сомита (рис. 45, А, 2); эта стенка вначале является выпуклой и формируется раньше, чем передняя стенка того же

сомита (рис. 45, А, З). Позже сомит компактизируется, становясь несколько короче и выше и приобретая почти прямоугольную форму. Внутри него остается довольно много неполяризованных округлых клеток (будущие клетки склеротома). Из эпителиоидной стенки сомита образуется впоследствии дерматом и миотом (последний из клеток, подворачивающихся под эпителиоидный участок стенки).

Возникновение веерообразных групп клеток и их преобразование в очередные сомит естественно интерпретировать как разновидность КПК, тем более что образование треугольно вытянутых клеток связано с глубокой поляризацией всего их тела: полярным перераспределением клеточных контактов, элементов цитоскелета, органелл и т. п. Наиболее важное для метамеризации событие — отрыв «веера» от медиодорсального пласта, где он зародился, и загиб его в вентральную сторону естественно выводится из очевидного условия ограниченной растяжимости клеток данного пласта. Действительно, в ходе контактной подстройки к уже поляризованным клеткам веера каждая последующая, расположенная сзади клетка должна все более растягиваться, а ее задняя поверхность — поворачиваться вентрально (рис. 45, А, клетки *a—c*). Это неизбежно приведет к отрыву некоторой клетки *b* от медиодорсального пласта и к тому, что следующие клетки смогут подстраиваться к ней лишь с вентральной стороны, рекрутируясь из внутренних слоев осевой мезодермы. Отсюда же следует, что задняя стенка формирующегося сомита должна быть обращена выпуклостью назад. Строясь за счет ассимиляции краем «веера» окружающих клеток осевой мезодермы, задняя стенка отвечает к себе значительную часть прилежащих клеток. Соответственно в данной области понижается клеточная плотность. Нехватка клеточного материала и может обусловить задержку в формировании передней стенки следующего сомита: как уже говорилось, эта стенка строится после задней стенки того же сомита.

Является ли описанная «веерная» разметка у куриного зародыша первичной? Никакой предшествующей химической метамерии в осевой мезодерме пока не обнаружено. Описаны, однако, своеобразные, не всегда ясно уловимые борозды и щели в несегментированной мезодерме, делящие ее на циркулярные клеточные группировки — сомитомеры, будто бы предшествующие сомитам [232]. Неясно, насколько такие структуры реальны и устойчивы, особенно в туловищной мезодерме (более надежно установлено их наличие в головной мезодерме, где сомиты, однако, существуют недолго и быстро распадаются).

У зародышей амфибий клеточные механизмы выделения сомитов изучены недостаточно. Известно, однако, что вычленение последующего сомита у них связано с поворотом поперечно ориентированных клеток несегментированной мезодермы на $45-90^\circ$ в сторону продольной ориентации [233]. При этом, как и у куриного зародыша, клетки поляризуются, что способствует образованию

метамеров по механизмам веерного типа. Ближе всего по морфологии к сомитогенезу куриного зародыша стоит образование сомитов у хвостатых амфибий, которые проходят через стадию так называемых клеточных розеток. Наблюдения О. В. Нефедовой показали, что эти розетки при своем формировании представляют собой клеточные веера, однако в противоположность зародышам птиц клеточный веер в данном случае заворачивается не

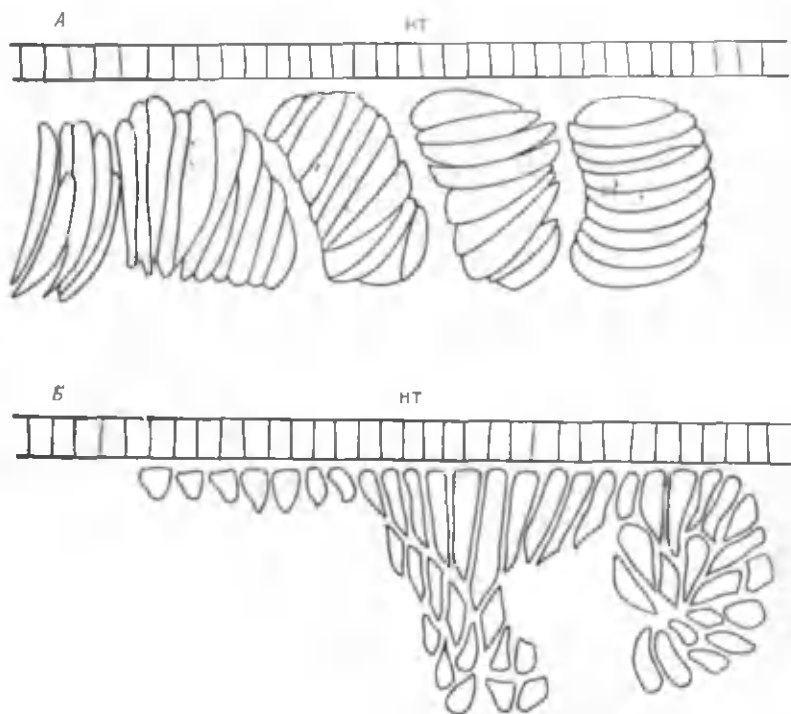


Рис. 46. Схемы образования сомитов у зародышей бесхвостых амфибий:

А — шпорцевая лягушка, *Б* — жерлянка; нт — поверхность нервной трубки. Как и на рис. 35, сомитогенез идет справа налево, от переднего конца зародыша к заднему

назад, а вперед, и первой формируется передняя стенка очередного сомита (рис. 45, ср. *А* и *Б*).

У бесхвостых амфибий клеточные механизмы образования сомитов менее ясны, но и у них можно обнаружить предшествующие вычленению сомита веерообразные или клинообразные группировки клеток, обращенных расширенными концами к хорде и нервной трубке (рис. 46, *А*, *Б*). Характерные повороты клеточных групп на 90° , сопровождающие окончательное вычленение очередного сомита у шпорцевой лягушки, осуществляются, по-видимому на материале, уже размеченном на сегменты. Сами клеточ-

ные повороты сопровождаются сокращением медиолатеральных клеточных поперечников не менее чем в 1,5 раза; эти сокращения и могут быть причиной поворотов. Подобное же сокращение клеток происходит и в сомитогенезе птиц, но на более поздних стадиях, при так называемой компактизации уже сформированных сомитов.

Сложный и малоизученный вопрос: соблюдается ли и при каких условиях масштабная инвариантность (скейлинг) в ходе сегментации мезодермы? Если у зародыша шпорцевой лягушки удалить значительный сектор клеточного материала на стадии гаструлы, то в зародышах уменьшенных размеров будут соответственно уменьшены и размеры сомитов (во всех трех измерениях), а число сомитов останется приблизительно нормальным. Следовательно, в данном случае масштабная инвариантность соблюдается. Если, однако, удалить часть мезодермы после начала метамеризации, то формирующиеся сомиты сохранят прежний размер, т. е. скейлинга не произойдет [234]. У зародышей птиц, если разрезать осевую мезодерму вдоль, на латеральной и медиальной сторонах возникают сомиты, длина которых не отличается от длин контрольных сомитов и которые, следовательно, вдвое уже последних [231]. Таким образом, и здесь, по крайней мере на уровне разметки, скейлинга не наблюдается. Однако эти ненормально узкие сомиты в дальнейшем могут перешнуровываться пополам, приблизительно восстанавливая свою типичную форму. Это показывает, что явления, осуществляющие скейлинг, могут протекать на «послеразметочных» стадиях, причем за счет механизмов, обеспечивающих преимущественную устойчивость изодиаметрической (примерно кубической) формы сомитов. Аналогичные механизмы, естественно вытекающие из стремления эпителизирующегося пласта к максимальному уменьшению своей поверхности, действуют, по-видимому, и у амфибий, выравнивая, например, экспериментально вызванные скосы и изгибы поверхностей сомитов [235]. Не они ли ответственны за скейлинг в тех масштабах, в которых он реально наблюдается? Этот вопрос нуждается в дополнительных исследованиях.

Если принять во внимание, что в основе «веерного» механизма сомитогенеза лежит КПК, этот морфопроцесс может рассматриваться с позиций модели УС—КПК (см. гл. 3). Конкретно к нему следует приложить тот вариант модели, который исходит из угасания с расстоянием упругих натяжений, поскольку именно в такой ситуации модель предсказывает образование периодических структур. Согласно приведенным выше экспериментальным данным по разрезам осевой мезодермы зародышей птиц упругие натяжения действительно угасают на небольшом расстоянии от последнего сомита. Как следует из модели, в таких условиях должны возникать периодические структуры с устойчивой абсолютной длиной, не зависящей от общей длины осевой мезодермы. На зародышах птиц эти выводы подтверждаются.

К процессам сегментации осевой мезодермы близко примы-

как столь яркие морфогенетические явления, как расчленения зачатков конечностей на строго определенное количество хрящевых (впоследствии окостеневающих) зачатков определенной формы. Почему все эти зачатки (будь то лучевой или локтевой хрящи, косточки пясти или запястья и т. д.) имеют столь определенную и специфическую форму и представлены в строго определенном количестве? Подобные вопросы нередко задаются людьми, даже поверхностно знакомыми с морфогенезом, и невозможность дать в настоящее время на них исчерпывающий ответ нередко оценивается как признак полной несостоятельности теории морфогенеза. Такой упрек не совсем справедлив, так как точный количественный ответ носил бы неизбежно частный характер и нуждался бы в точном определении в первую очередь механических параметров тканей. Однако хотя бы общая модель данных процессов, конечно, желательна и уже сегодня вполне возможна. Элементы такой модели предложены Остером с соавторами [157, 158] в рассмотренной выше (см. гл. 3) работе. Основываясь на своих представлениях о самоорганизации мезенхимной клеточной массы, авторы трактуют проксимодистальную дифференцировку скелета конечности как функцию геометрии ее сечений на различных уровнях (рис. 47): находясь в области широкого округлого сечения (плечевая часть) мезенхима концентрируется в одно центральное скопление (рис. 47, А, 1; Б, 1); при прогрессирующем уплощении сечения (предплечье и запястье) мезенхима разбивается на все большее число хрящей, расположенных параллельно в плоскости широкого сечения (рис. 47, А, 2; Б, 2—5); в узких и длинных зачатках пальцев мезенхима разбивается на отдельные продольные сегменты (зачатки фаланг — рис. 47, А, 3). В определенных зонах переходной геометрии ни одно число сегментов не является устойчивым; в этих узких зонах хрящи отсутствуют и формируются суставы.

Один из дальнейших нерешенных вопросов: чем определяются данные проксимодистальные изменения геометрии зачатка конечности? Вероятно, они «динамически преформированы» еще в момент закладки почки конечности и заданы асимметрией ее непосредственного окружения. Более точный ответ на данный вопрос пока невозможен. Перед нами — одна из увлекательных частных морфогенетических проблем, которые встречаются при рассмотрении органогенезов буквально на каждом шагу и решение которых могло бы привести к важным выводам как теоретического, так и прикладного характера. Применительно к морфогенезу конечности одна из таких проблем связана с выяснением механизмов регенерации [236]. Соответствующие данные отчасти обсуждаются в гл. 5.

В заключение заметим, что и в сомитогенезе, и в развитии хрящей конечности ярко проявляется зависимость клеточных дифференцировок от морфогенеза: именно обусловленная предшествующим морфогенезом форма клеток и их взаимные контакты в значительной мере решают, будет ли клетка продуцировать хря-

щевое вещество, станет ли она фибробластом или превратится в мышечное волокно. Для предхрящевой ткани зачатков конечностей зависимость дифференцировки от даже кратковременного нарушения нормальных клеточных контактов показана экспериментально [101].

ДИНАМИЧЕСКИЕ УРОВНИ И НАЧАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ОРГАНОГЕНЕЗОВ

Несмотря на все разнообразие органогенезов, можно думать, что для большинства, если не для всех из них, уровневая структура близка к таковой гастрюляции и нейруляции. Действительно,

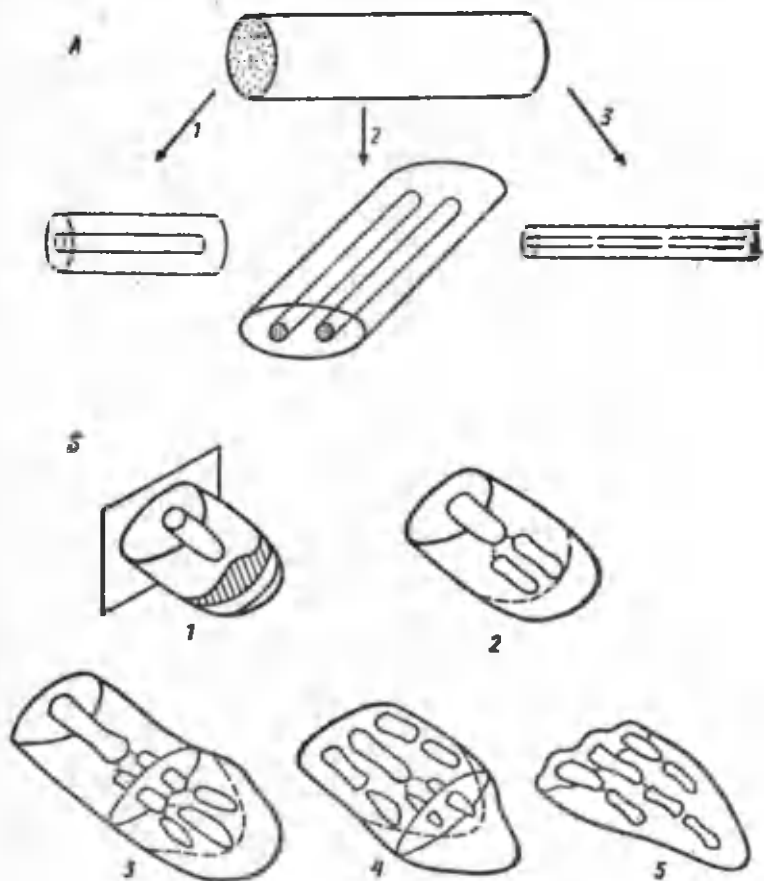


Рис. 47. Модель формирования хрящевого скелета конечности позвоночных:
 А — схема образования хрящей в областях с различной геометрией (1—3); Б — изменения геометрии почки конечности в ходе ее развития; (1—5) — последовательные стадии (по [157])

основными динамическими переменными для рассмотренных выше органогенезов следует считать уже знакомые нам процессы поляризации и сокращения клеток (последние, в частности, лежат в основе ПНК). Клеточное размножение либо не играет непосредственной морфогенетической роли, либо, как в нейтральных зачатках позвоночных, явно определяется предшествующей поляризацией клеток [220].

Над уровнем динамических переменных следует, как это мы делали и раньше, расположить два уровня параметров. Верхний из них — уровень пространственно размытых биохимических параметров, определяющих характерное для начала органогенезов расширение дифференцировочных потенциалов, а также компетенцию к КПК. Возникновение данного уровня может быть связано как с индукционными процессами, так и с автономными биохимическими процессами типа часов, о которых уже говорилось в связи с сомитогенезом. Наконец, промежуточный между этим классом параметров и динамическими переменными уровень связан с топологией и геометрией формирующегося зачатка. Для зачатков, морфогенез которых подчиняется ПНК, основные принадлежности этому уровню параметры — знак и градиент кривизны поверхности зачатка. Данный класс пространственно распределенных параметров — прямой «наследник» тех топогеометрических параметров, которые для более ранних морфопроцессов были представлены топологией полей натяжений.

Если для динамических переменных характерные времена соответствуют таковым поляризации и сокращения отдельных клеток (не более нескольких минут), а характерные размеры — размерам клеток, то для класса топогеометрических параметров характерные времена соответствуют временам, протекающим между резкими перестройками топологии и геометрии органов, а размеры — протяженности областей с кривизной неизменного знака. Очевидно, что в органах со сложной структурой данный уровень может расщепляться на некоторое число подуровней. Наконец, для класса биохимических параметров характерные времена и размеры выходят за пределы таковых всего органогенеза (органа) в целом. Действительно, как мы уже видели, определенный набор дифференцировочных потенциалов или компетенции к морфогенезу охватывает территории более обширные, чем размеры зачатков отдельных органов.

Глава 5. РОСТОВЫЕ МОРФОГЕНЕЗЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕЛОСТНОСТЬ ВЗРОСЛОГО ОРГАНИЗМА

Завершение формирования и дифференцировки органов в позднем эмбриогенезе сопряжено с резкими изменениями клеточной динамики организма. Прекращаются активные перемещения обширных клеточных масс; цитодифференцировки, там где они продолжают идти (кроветворная ткань, стенка кишечника, кожа), лишь восполняют убыль клеток и в значительно большей степени подвержены внешним регулирующим сигналам, нежели эмбриональные клетки. В связи с резким сужением клеточных потенциалов в значительной степени утрачивает свой прежний смысл понятие компетенции, хотя соответствующие этому уровню медленные и, по-видимому, автономные биохимические преобразования продолжают идти, переходя в конце концов в процессы старения. Тем не менее сохраняются по меньшей мере две принципиальные черты эмбриогенеза: организм, пока он растет, продолжает изменять свою форму, а также на протяжении всей жизни сохраняет не только физиологическую (обусловленную нервными и гуморальными влияниями), но и морфологическую целостность, что ясно проявляется при попытках нарушения последней. Эти аспекты биологии взрослого организма, несмотря на их не только теоретический, но и значительный прикладной интерес, изучены далеко не достаточно. Предлагаемый ниже их обзор не претендует на полноту и призван осветить лишь некоторые стороны возникающих здесь интереснейших проблем.

ИЗМЕНЕНИЯ ФОРМЫ, СВЯЗАННЫЕ С РОСТОМ

Хорошо известно, что эти изменения основаны не столько на движениях, деформациях и переупаковках клеток, характерных для эмбриональных морфогенезов, сколько на размножении клеток, отчего они являются значительно более медленными и плавными. Притом они могут приводить к поразительным по сложности и геометрической точности формам, особенно наглядным у животных с наружным скелетом (моллюски, членистоногие), а также у растений, например в ходе морфогенеза конусов роста побегов или при образовании на них последовательных зачатков (филлотаксис).

Столь четкий геометризм ростовых процессов обусловил широкое применение к ним математических подходов. Вместе с тем до сих пор еще не дана удовлетворительная биологическая интерпретация большинства математических закономерностей и тем более отсутствует единая теория ростовых морфогенезов. Поэтому мы ограничимся обсуждением лишь некоторых аспектов гео-

метрии роста, о локальных механизмах которых можно высказать хотя бы некоторые разумные предположения. Мы рассмотрим: процессы локально-анизотропного (аллометрического) роста; локально-изотропный (конформный) рост; модели, выводющие различные типы филлотаксиса из геометрии конуса роста.

Локально-анизотропный рост

Этот тип роста выводится из экспоненциального размножения клеток, скорость которого различна в разных направлениях пространства. Если, например, экспоненциальный рост в направлении x описывается уравнением $\dot{x}_t = k_1 x$, а в перпендикулярном к нему направлении y — уравнением $\dot{y} = k_2 y$, то после интегрирования и деления второго уравнения на первое получаем

$$\ln y = A \ln x + \ln b \quad (18a)$$

или

$$y = b x^A, \quad (18b)$$

где $\ln b$ — постоянная интегрирования; $A = k_2/k_1$ — так называемый коэффициент анизометрического, или аллометрического, роста.

Еще Дж. Гексли, предложивший уравнения (18) в 1924 г. [144], показал, что как весовой, так и размерный рост самых различных биологических объектов подчиняется аллометрическому закону, причем в широких пределах времени развития и пространства объекта величина A остается постоянной. Понятно, что при этом, если только $A \neq 1$, форма объекта будет изменяться: если $A > 1$, он будет вытягиваться в направлении y , если же $A < 1$, то в направлении x . Таким образом, при аллометрическом росте геометрическое подобие объекта нарушается не только в целом, но и в каждой отдельной достаточно малой области (вскоре мы увидим, что нарушение подобия целого может и не быть сопряжено с нарушением локального подобия).

Удивительной является точность, с которой выдерживается значения A . Например, у трех видов хлопчатника значения A для соотношения продольного и поперечного прироста листьев различаются на 0,15 (1,28; 1,43; 1,58), а для двух разновидностей одного и того же вида *Antirrhinum majus* — на 0,05 (1,02 и 1,07) (цит. по [175]). Возникает вопрос, могут ли столь тонкие различия регулироваться непосредственно с помощью такого дискретного процесса, как клеточные деления. Обратимся к вышеприведенному примеру. Если для одного из видов хлопчатника $y = x^{1,28}$, а для другого $y = x^{1,43}$, то при переходе, например, от $x=1$ к $x=2$ y в первом случае возрастает от 1 до 2,43, а во втором случае — от 1 до 2,7. Если пытаться описать эти различия в терминах дискретных и равных клеточных делений, надо было бы допустить, что в первом случае на каждые 20 делений вдоль оси x приходится 27 делений вдоль оси y , а во втором случае — приблизительно 24 деления вдоль той же оси. Очевидно, что очень трудно пред-

ставить себе наличие столь точных дискретных программ клеточных делений (для осуществления внутривидовых различий *A. tajus* они должны быть еще более точными; либо 202, либо 209 делений вдоль оси *y* на 200 делений вдоль оси *x*). К тому же при искусственном подавлении клеточных делений в ранних зачатках листья пшеницы последние приобретали нормальную форму за счет одного лишь вытяжения клеток, ставших вдвое длиннее нормальных [237]. Все это говорит о том, что наблюдаемые пропорции зачатков не могут быть достигнуты количественным программированием клеточных делений. Скорее напрашивается мысль о наличии в растущих зачатках некоторого единого каркаса, или решетки, имеющей разный коэффициент растяжения в разных направлениях и накладывающей соответственные ограничения на экспансию клеточной массы, само размножение которой может в таком случае регулироваться гораздо слабее. В растительных зачатках такую решетку могли бы создавать сами клеточные стенки, в костях животных — балки костной ткани, в коже — волокна соединительной ткани. Мы еще вернемся к этому вопросу при рассмотрении конформного роста. Сейчас лишь заметим, что гипотеза о существовании такой решетки с анизотропным коэффициентом расширения равносильна допущению параметрического управления аллометрическим ростом.

Более подробные исследования показали, что аллометрический рост крупных объектов является все же пространственно неоднородным: значения *A* меняются при переходе от одной области к другой, причем по довольно плавным градиентам. Так, у краба, если принять *A* промежуточного сегмента конечности за 1, то для ее дистального района $A=1,05$, а для проксимального $A=0,9$. Это означает, что рост усиливается в проксимодистальном направлении. Для конечностей млекопитающих характерен обратный градиент с высшей точкой в проксимальном районе [144]. Интересно, что хотя в ходе аллометрического роста пропорции конечностей меняются, остается практически постоянным так называемый трехчленный вурф конечности, т. е. отношение

$$W = (A - C) (B - D) / (B - C) (A - D), \quad (19)$$

где *A*, *D* — координаты дистального и проксимального концов конечности; *B*, *C* — координаты лучезапястного и локтевого суставов. Для руки человека от возраста четырехмесячного плода и до двадцати лет сохраняется равенство $W=1,33$. Эта величина всего лишь на 1% отличается от золотого сечения, соответствующего $W=1,309$. Сохранение постоянного вурфа — особый случай конформной симметрии, выявляемой в ряде ростовых процессов [238].

Локально-изотропный [конформный] рост

Многие самые различные ростовые процессы, ведущие нередко к весьма сильным изменениям формы целого, подчинены парадоксальному на первый взгляд закону сохранения ло-

кального подобия: рост каждой достаточно малой области идет изотропно, равномерно во всех направлениях, так что в ходе роста эта область остается подобной себе (сохраняется равенство углов). Изменение формы целого осуществляется при этом благодаря тому, что разные его области растут изотропно с разными скоростями. Процессы такого типа описываются так называемыми конформными, или круговыми, преобразованиями симметрии. Эти преобразования и их биологическая роль подробно рассмотрены в книге [238].

Конформные преобразования очень широко распространены в живой природе. Весьма сильные изменения формы столь различных объектов, как шляпка мухомора и череп человека (рис. 48,

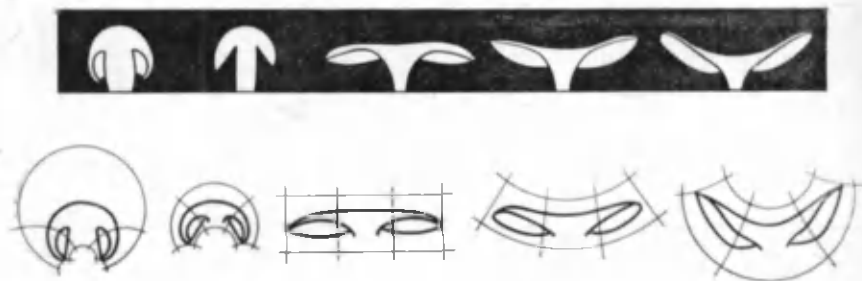


Рис. 48. Конформно-геометрическая модель онтогенетических преобразований плодового тела мухомора. Верхний ряд — изменения формы, нижний ряд — конформные схемы этих изменений. Углы между образующими кривыми нижнего ряда (тонкие линии) всегда равны 90°

49), протекают с сохранением конформности. Действительно, углы, образованные линиями построения или касательными к ним (например, выделенные дугами на рис. 48), всегда остаются равными 90° . Кроме того, конформно симметричны, например, венчик и чашечка цветка, лучи и интеррадиальные структуры иглокожих и многие другие. Все это показывает, что конформная симметрия отражает один из фундаментальных законов роста, отношение которого к аллометрическому закону остается, однако, неясным. Наиболее простое толкование конформных закономерностей таково: они отражают свойства каких-то микроструктур организма сохранять равенство некоторых базисных углов при всевозможных ростовых растяжениях. Свойство воспроизводить строго постоянные углы даже в отсутствие каких-либо внешних ограничений вообще присуще эмбриональным тканям: достаточно вспомнить удивительно правильную структуру и взаимное расположение спикул губок или личинок иглокожих. Уже говорилось (см. гл. 3), что у последних вполне нормальное угловое расположение спикул осуществляется даже при их развитии из культур диссоциированных бластомеров в отсутствие эпителиального покрытия. На чем

подобное свойство основано — на «внутриклеточной геометрии», свойствах внеклеточного матрикса или более крупных опорных структур — пока совершенно неизвестно. Здесь открывается широкое поле для исследования процессов, смыкающих цитологический и макроскопический уровни.

Заметим, что конформность роста некоторого объекта не противоречит наличию у него же либо пространственно однородной, либо градиентной аллометрии. Например, конформные онтогене-

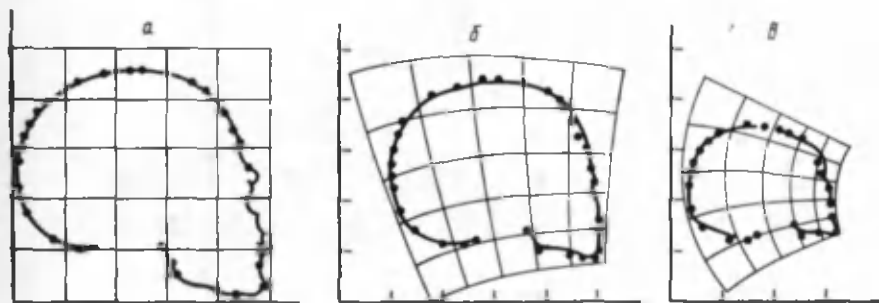


Рис. 49. Конформно-геометрическая модель преобразований формы черепа человека:

а — новорожденного, *б* — пятилетнего ребенка, *в* — взрослого

тические преобразования черепа человека, показанные на рис. 49, отражают помимо собственно конформности еще и наличие градиента роста, убывающего в направлении от лицевой части к затылочной. В целом можно сказать, что и аллометрические закономерности, и градиенты роста, и конформность отражают некоторые весьма жесткие и константные пространственно-временные параметры макроскопического роста.

Механические напряжения в процессах роста

Даже если пренебречь градиентными различиями в скоростях роста (хотя они и присутствуют практически во всех достаточно обширных зачатках), в растущих сплошных клеточных массах всегда будут возникать механические напряжения из-за наличия как активно делящихся, так и пассивно деформируемых клеток. Попытаемся оценить на максимально упрощенной модели преимущественные направления этих напряжений.

Рассмотрим сплошной осесимметричный зачаток с плотной клеточной упаковкой, растущий путем изотропного (в среднем) размножения клеток и сохраняющий при этом осесимметричность. Разделим его мысленно на секторы с малыми центральными углами α . Из-за плотной упаковки каждый такой сектор будет расти с сохранением постоянной величины α . Но тогда его дуговой (тангенциальный) прирост Δa будет связан с его радиальным при-

ростом ΔR элементарным соотношением $\Delta a = \Delta R \sin \alpha$ или при $\alpha \rightarrow 0$ $\Delta a \sim \Delta R \alpha$, т. е. $\Delta a \ll \Delta R$. Это означает, что при изотропном росте такого зачатка в нем будут возникать преимущественно тангенциальные напряжения сжатия (тангенциальное давление); в радиальных же направлениях давление будет заведомо меньше и возможно возникновение натяжений. Очевидно, что тангенциальное давление, наличие которого в растительных зачатках было экспериментально показано [156], будет способствовать возрастанию периметра зачатка, т. е. появлению изгибов на его поверхности. Так же как в случае эпителиальных трубчатых зачатков, при равномерной начальной кривизне изгибы будут возникать по механизму эйлеровой неустойчивости, а при неравномерной кривизне — концентрироваться в области ее максимумов. Последнему способствует также зависимость между направлением действующих на клетку напряжений и ориентацией новых клеточных перегородок: они устанавливаются перпендикулярно главному напряжению, наложенному на клетку [239]. Поэтому в тангенциально сжатых клетках новые перегородки ориентируются в радиальных направлениях (еще более увеличивая тангенциальное давление), а в радиально растянутых областях — в тангенциальных направлениях, ослабляя напряжения сжатия. Поскольку на вершинах максимумов кривизны должны появляться радиально растянутые клетки, новые перегородки в них будут возникать тангенциально, что приведет к увеличению числа клеточных слоев в зонах максимумов кривизны и, следовательно, к еще большему нарастанию последней.

Таким образом, даже в максимально идеализированном случае равномерного роста зачатка в нем будут возникать напряжения, ведущие к нарастанию локальных различий кривизны его поверхности. Посмотрим, как отсюда можно вывести различные типы расположения зачатков на конусах роста высших растений (закономерности филлотаксиса).

Основные типы филлотаксиса как следствия начальной геометрии конуса роста

К настоящему времени предложен ряд моделей филлотаксиса, основанных преимущественно на реакционно-диффузионных принципах и на ингибиторных взаимодействиях соседних зачатков [240, 241]. Не отвергая такого подхода, мы хотели бы, однако, показать, что различные типы филлотаксиса можно моделировать и на иных, механико-геометрических принципах. Для этого нам понадобятся минимальные сведения и допущения относительно особенностей формирования зачатка на конусе роста. Мы будем рассматривать конуса с центрально расположенной зоной клеточного размножения и зачатками, дифференцирующимися по направлению от периферии конуса к его центру. В таких меристемах чем старше зачаток, тем он ближе к центру. Все сказанное ниже может быть приложено и к меристемам, инвертированным

относительно центральных, т. е. где зона размножения расположена по периферии, а наиболее молодые зачатки — в центре.

Примем также в соответствии с большинством теорий филлотаксиса [242, 242a], что «меристема боится свободного пространства», т. е. что по мере возникновения путем клеточных делений такого пространства на нем сразу же возникают плотно упакованные зачатки, величина которых при их возникновении либо постоянна, либо меняется монотонно в зависимости от их положения.

Наконец, очевидно следующее: линейная последовательность расположения зачатков на побеге однозначно соответствует временной последовательности их возникновения на конусе роста. Если зачатки возникли одновременно, то и расположены они на одном апикобазальном уровне.

Рассмотрим теперь конусы роста в порядке возрастания их диссимметрии.

А. Конус с круговой симметрией $\infty \cdot m$. Формирование отдельных зачатков на таком конусе возможно лишь как следствие потери устойчивости симметричного состояния, т. е. спонтанной диссимметризации. Поэтому данный случай самостоятельного интереса не представляет и сводится к ниже рассматриваемым, наиболее общими из которых являются случаи Γ и Δ .

Б. Конус с плоскостью поворотной симметрии $2 \cdot m$. Пусть имеются одинаковые максимумы кривизны на противоположных концах оси $a-a$ (рис. 50, А). В таком случае в этих местах одновре-

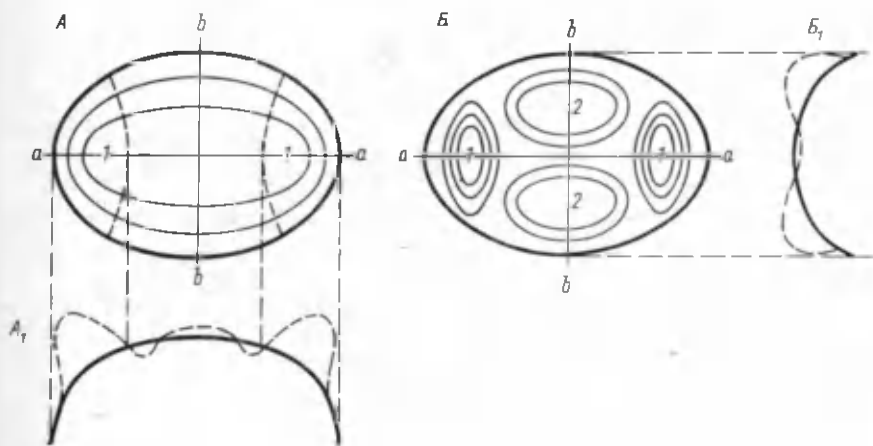


Рис. 50. Возникновение последовательных зачатков на конусах роста симметрии $2 \cdot m$:

А и Б — изображения в плане, A_1 и B_1 — в профиле. На поверхность конусов нанесены линии равной высоты (изолинии высоты), густота расположения которых пропорциональна кривизне данной области зачатка. Для упрощения на всех зачатках (особенно на А) изображено свободное пространство меристемы, которое в действительности по мере своего возникновения немедленно заполняется зачатками

менно возникнут два первых зачатка. Расположение дальнейших зачатков будет зависеть от различий кривизны и соотношения приростов вдоль обеих осей симметрии конуса. Если кривизна в областях $a-a$ значительно превышает кривизну в областях $b-b$ и/или прирост по оси $a-a$ существенно превышает прирост по оси $b-b$, то и последующие зачатки будут почковаться вдоль оси $a-a$, что и приведет к однорядному супротивному ветвлению. Если кривизна и прирост распределены более равномерно, то после отделения зачатков, a, a следующими областями максимальной кривизны окажутся области b, b , трехмерная кривизна которых после отделения зачатков a возросла в результате образования впадины, окаймляющей зачатки a с центра (рис. 50, Б). В результате образуются зачатки $2, 2$ — ветвление становится двурядно-супротивным. Дальнейшие зачатки как в рассматриваемом, так и в других типах филлотаксиса должны формироваться, как правило, в пазухах между предыдущими, поскольку именно здесь локальная кривизна и площадь свободного пространства наибольшие. Так как каждый зачаток обращен выпуклостью к центру меристемы, он имеет на своих краях по две такие пазухи. Значит, он будет «порождать» (условность этого термина здесь очевидна) по два зачатка. В рассматриваемом случае эти зачатки расположены супротивно или же мутовчато (мутовку образуют четыре одновременно возникающие зачатка).

В. Конус с плоскостью отражательной симметрии ($1 \cdot m$), вдоль которой имеется малый градиент кривизны или скорости прироста. Пусть на рис. 51, А кривизна или скорость прироста в обла-

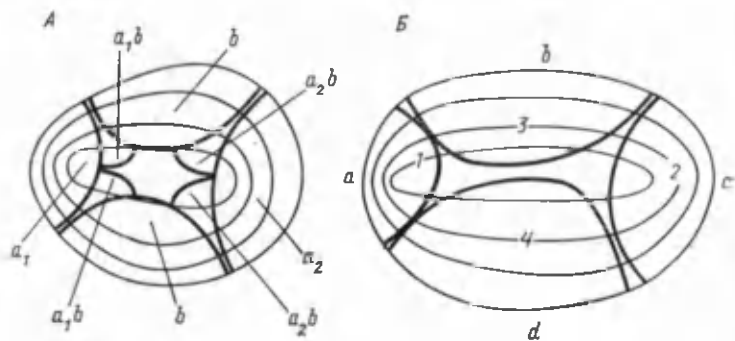


Рис. 51. Возникновение последовательных зачатков на конусах роста симметрии $1 \cdot m$ (А) и 1 (Б). Изображения в плане

сти a_1 несколько больше, чем в области a_2 . В таком случае сначала возникнет зачаток a_1 и лишь позже a_2 . Зачатки b, b возникнут позже, но одновременно (какие-либо градиенты вдоль $b-b$ отсутствуют), а по своей форме и внутренней структуре они будут асимметричными, поскольку росли в асимметричном окружении a_1, a_2 . Последующие зачатки будут, как и в прошлых случаях, закладываться в пазухах между a и b , причем зачатки $a_1 b$ (со

стороны a_1) возникнут раньше, чем зачатки a_2 b со стороны a_2 . Строгая супротивность утрачивается, возникает тенденция к очередному ветвлению.

Г. Конус без элементов симметрии с двумя расположенными под углом малыми градиентами кривизны или скорости роста. Если кривизна убывает, например, в последовательности a, c, b, d , (рис. 51, Б, см. густоту изолиний высоты), то очевидно, что в той же последовательности будут формироваться первичные зачатки 1, 2, 3, 4. Последующие зачатки будут закладываться в пазухах предыдущих. Чтобы выяснить порядок их закладки и построить схему почкования, необходимо дать ряд определений (1—4) и сформулировать правило порождения последовательных зачатков.

1. Зачатки a, b, c, \dots будем называть последовательными, если их расстояния до центра конуса r_a, r_b, r_c таковы, что на конусе не найдется зачатка n , для которого $r_a < r_n < r_b, r_b < r_n < r_c$ и т. п. Иными словами, спираль, получаемая при соединении последовательных зачатков, наиболее пологая из всех возможных. Эту спираль назовем генетической.

2. Любой замкнутый набор (a, \dots, k) последовательных зачатков будем называть серией. Последовательные серии обозначим римскими цифрами I, II, III и т. д.

3. Межзачатковым углом (углом филлотаксиса — ρ) будем называть центральный угол между двумя последовательными зачатками. Сумму всех последовательных межзачатковых углов данной серии назовем полным углом этой серии $\alpha(a, \dots, k)$ или просто α . Ввиду плотной равномерной упаковки зачатков на конусе $\lim_{k \rightarrow \infty} \rho = \alpha/k$, где k — число зачатков в серии.

4. Одним витком генетической спирали назовем такую последовательность зачатков a, \dots, c , что $\alpha(a, \dots, c) \leq 2\pi$, $\alpha(a, \dots, c, d) > 2\pi$, где d — следующий за c зачаток той же генетической спирали.

Теперь обратим внимание на то, что, поскольку каждый зачаток на диссимметричной меристеме граничит с разновозрастными зачатками, в обеих окаймляющих его пазухах зачатки также формируются одновременно. Зачаток, заложившийся в пазухе зачатка a , примыкающей к его более старому соседу, сформируется раньше, отчего мы назовем его ранним потомком a и обозначим $p(a)$, а зачаток, заложившийся в пазухе, примыкающей к более молодому соседу зачатка a , — поздним потомком a — $p(a)$. Ранние и поздние потомки некоторой серии (например, II) будем обозначать как $p(\text{II})$ и $p(\text{II})$.

Примем без доказательства следующее правило порождения последовательных зачатков:

если дана серия зачатков (a, b, c, \dots, k) , последовательных в смысле определения (1), то зачатки $p(a), p(b), p(c), \dots, p(k)$, $p(a), p(b), \dots, p(k)$ (и только они) тоже образуют серию, т. е. являются последовательными. При этом $\alpha(p(a), \dots, p(k)) = \alpha(p(a), \dots, p(k)) = \alpha(a, \dots, k)$. Это правило непосредственно

следует из вышеприведенных условий постоянства или монотонного изменения размеров зачатков в их плотной упаковке на конусе.

Серию (a, \dots, k) , для которой число зачатков и межзачатковые углы вводятся как начальные условия, а все последующие зачатки на данном конусе роста являются ее ранними или поздними «потомками», мы будем называть порождающей. В общем случае может быть более чем одна порождающая серия.

На основе сделанных определенных можно построить следующую «генеалогическую» схему для случая слабо диссимметричного конуса роста (рис. 52, А). Порождающей серией здесь являются зачатки (1, 2). Естественно, что и каждую следующую двойку зачатков можно считать порождающей серией. Из схемы видно, что в данном случае будут рождаться ко-супротивные пары зачатков 1—2, 3—4, 5—6, 7—8, ..., причем каждая последующая пара будет повернута относительно предыдущей на некоторый угол (например, как на рис. 52, Б). Характерная особенность данного типа ветвления состоит в альтерации знака поворота последовательных пар зачатков, как при спиральном дроблении, наблюдаемом с полюса ящечклетки.

Д. Сильно диссимметричный конус роста. Представим себе теперь настолько сильное преобладание кривизны или скорости роста в области a по сравнению с противоположной областью c (рис. 51, Б), что со стороны зачатка 1 «успеет» возникнуть один лишний зачаток раньше, чем соответственный зачаток возникает со стороны зачатка 2. Наиболее ранним из таких сверхсметных зачатков может быть лишь зачаток б: предыдущий аналогичный зачаток 4 еще граничит с обоими зачатками 1 и 2, так что его нельзя считать смещенным в сторону зачатка 1. Примем теперь, что в такой сильно асимметричной меристеме имеются две порождающие серии I и II, представленные соответственно зачатками

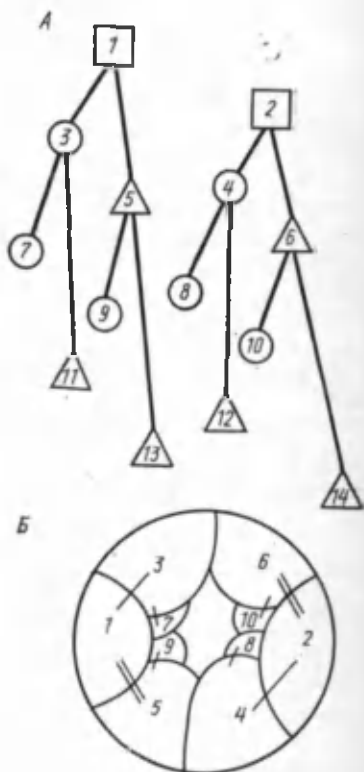


Рис. 52. Генеалогия зачатков (А) и схема расположения первых из них (Б) для слабо асимметричного конуса роста. «Ранние потомки» каждого зачатка обозначены кружками, «поздние потомки» — треугольниками. На Б связи «родительских» потомков с ранними обозначены одной чертой, с «поздними потомками» — двумя чертами

1, 2, и 3, 4, 5. Такое допущение наиболее естественно, потому что каждая из этих серий образует как раз по одному витку генетической спирали. Действительно, при обходе конуса роста по часовой стрелке (а именно это направление обхода, начиная от области *a*, соответствует градиенту падения кривизны) полный угол серии (1, 2, 3) превышает 2π , а значит, по определению (4) одному витку соответствуют зачатки 1, 2; аналогичное справедливо для серии (3, 4, 5) и только для нее, так как последовательный переход к зачатку 6 потребовал бы нового витка.

Тогда ближайшие «потомки» серий I и II составят серию III из пяти зачатков (рис. 53), которая укладывается в число витков генетической спирали, равное сумме числа витков порождающих серий, т. е. в $1+1=2$ витка. Продолжая применять аналогичные правила порождения, будем получать последовательные серии, в которых число зачатков и витков будут равны таковым двух предыдущих серий. В результате и те, и другие будут равны последовательным числам так называемого ряда Фибоначчи (0, 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34...), а средние межзачатковые углы (равные частным от деления числа витков на число зачатков) образуют ряд (в долях круга) $1/3, 2/5, 3/8, 5/13...$, стремящийся к пределу $\sim 137^\circ$ (так называемый угол Фибоначчи).

Будут ли выдерживаться те же закономерности при сколь угодно большой асимметрии меристемы? Для этого надо выяснить, может ли со стороны зачатка 1 заложиться еще один зачаток. Этого быть не может, поскольку обе пазухи зачатка 1 уже заняты зачатками 5 и 6. Таким образом, если I серия представлена всего двумя зачатками, то II серия при какой угодно диссимметрии меристемы не более чем 3 зачатками.

А что будет, если первая серия представлена большим числом зачатков (конус роста исходно более широк)? По тем же соображениям, если I серия состоит из 3 зачатков, то II серия может состоять из 4 или из 5 зачатков (по одному сверхсметному потомку либо только у 1-го, либо также и у 2-го зачатка II серии). В первом случае мы получаем так называемый ряд Люка (3, 4, 7, 11...), во втором — снова ряд Фибоначчи, начинающийся с чисел 3, 5. Если в I серии имеются 4 зачатка, то во II серии может быть соответственно 5, 6 или 7. Межзачатковые углы, выводимые аналогичным образом на основе всех этих рядов (включая и ряд Люка), в достаточно высоких сериях отличаются от угла Фибоначчи менее чем на градус, что, конечно, превышает точность реальных измерений.

Мы приходим к выводу, что соблюдение межзачаткового угла Фибоначчи должно быть весьма общей и устойчивой закономерностью, характерной для любых достаточно диссимметричных конусов роста. И это действительно так. Угол Фибоначчи (идеальный угол филлотаксиса) соблюдается не только при ветвлении самых различных видов растений, но и при почковании некоторых животных (гидры, фораминиферы [238]). Соблюдению этого угла идентичен и ряд других закономерностей. Одна из них состоит

в том, что количества правых и левых изогнутых рядов зачатков (так называемых парастих), легко прослеживаемых на плотных соцветиях и соплодиях (сложноцветные, шишки хвойных), равны последовательным числам ряда Фибоначчи или других рекуррентных рядов (например, часто встречается 8 правых парастих и

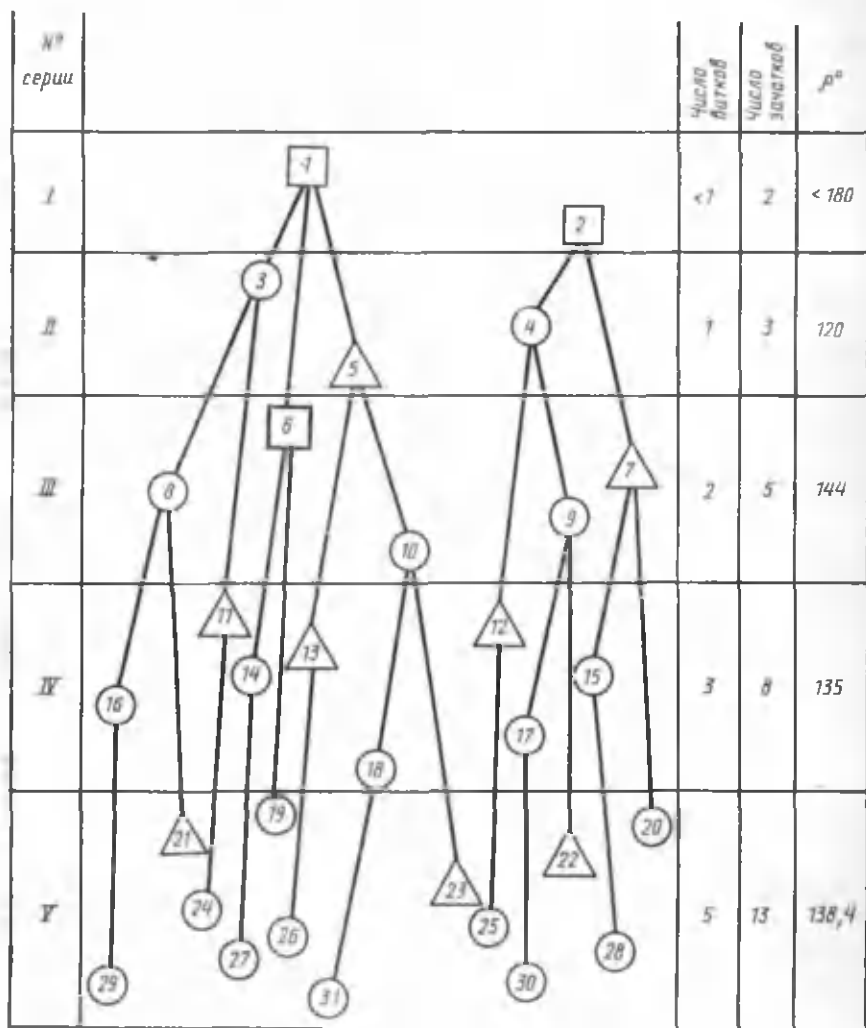


Рис. 53. Генеалогия зачатков с указанием числа зачатков, витков генетической спирали и межзачаткового угла в I—V сериях для случая сильно асимметричного конуса роста. Квадратом выделен «сверхсметный» зачаток 6

13 левых). Покажем, что эта закономерность равносильна равенству межзачаткового угла углу Фибоначчи. Так как все зачатки лежат на парастихах, то угол между двумя последовательными

зачатками a и b будет кратен либо $1/8$ части круга (при одном направлении обхода), либо $1/13$ части круга (при противоположном направлении обхода). С другой стороны, очевидно, что сумма межзачатковых углов, получаемых для любой одной и той же пары зачатков при противоположных направлениях обхода, равна 1 (т. е. полному кругу). В таком случае задача определения межзачатковых углов сводится к решению уравнения $n/8 + m/13 \approx 1$, где n и m должны быть целыми числами. Подбором можно установить, что минимальные наиболее точно удовлетворяющие уравнению значения n и m таковы: $n=m=5$; $n=3$, $m=8$. Соответствующие межзачатковые углы равны $5/8$, $5/13$ и $3/8$ и $8/13$. Второй и третий углы равны углу Фибоначчи, а первый и четвертый дополняют его до 360° , что и требовалось показать.

Вторая закономерность состоит в том, что общее число зачатков, возникших на данном конусе роста, например число краевых ложноязычковых цветков ромашки (в просторечии называемых лепестками), равно одному из чисел ряда Фибоначчи. Это можно объяснить тем, что наиболее вероятно остановка почкования зачатков на целом числе витков генетической спирали, так как при этом достигается наиболее плотное заполнение всех «вакансий» на поверхности конуса.

В заключение обратим внимание на то, что ветвление сильно диссимметричных меристем обладает в отличие от симметричных и слабо диссимметричных определенным энантиоморфизмом: существуют правые и левые генетические спирали. Направление их закручивания определяется закручиванием порождающих серий и, по-видимому, не является наследуемым.

Таким образом, мы показали, что различные дискретные типы ветвления могут быть интерпретированы одними и теми же «порождающими закономерностями», основанными на правиле усиления локальной кривизны и имеющими в качестве начальных условий плавные различия в геометрии конуса роста.

ПРОЯВЛЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ВЗРОСЛОГО ОРГАНИЗМА

Отмеченные выше фундаментальные свойства ростовых процессов — наличие геометрических ограничений как при аллометрическом, так и при конформном росте и плавные градации этих ограничений в масштабах целого организма, а также взаимосвязь роста с механическими напряжениями, закономерно распределенными в обширных областях растущих тканей, — свидетельствуют о том, что рост несомненно подчинен каким-то факторам целостного контроля (параметрического типа). Существует, однако, и иная обширная группа данных, относящаяся преимущественно к явлениям регенерации и свидетельствующая о другой категории мощных, но пока загадочных факторов целостности взрослого организма. Эти факторы проявляются в основном в поддержании полярности всего тела или отдельных его частей и в стрем-

лении к восстановлению естественной непрерывности морфологической структуры после ее искусственных нарушений. Рассмотрим поочередно эти взаимосвязанные, но неидентичные явления.

Сохранение полярности в явлениях регенерации давно и хорошо известно. Оно ясно проявляется при регенерации растений, различных беспозвоночных или же конечностей членистоногих и позвоночных. Во всех этих случаях из дистальной раневой поверхности регенерируют дистальные структуры, а из проксимальной — проксимальные. Этот результат мало или совсем не зависит от уровня перерезки, так что те же самые клетки, которые в одном опыте, находясь на проксимальной поверхности обрезка, образуют проксимальные структуры, в другом опыте, оказавшись на дистальной поверхности, дают начало дистальным структурам. Именно в этом, как отмечал еще Г. Дриш, ярко проявляется целостный контроль над локальными свойствами клеток. По поводу механизмов поддержания полярности существуют разные точки зрения. Одна из них исходит из представления, что полярность основана на неравномерном распределении некоторых факторов (веществ) вдоль оси организма. Сюда относится, в частности, уже знакомая нам модель Гирера — Мейнхардта, согласно которой такое распределение может возникать и усиливаться путем локального автокатализа и ненаправленной диффузии веществ — «морфогенов».

Однако есть основания полагать, что корни организменной полярности лежат глубже. Уже давно отмечалось, что полярность ряда объектов, особенно растений, может быть основана на направленном транспорте некоторых веществ через полости (сосуды) или же непосредственно через клетки. Так, показан направленный транспорт через растительные клетки ауксинов, а также Ca^{2+} [245]. Особенно важно, что такой транспорт может протекать лишь при наличии морфофизиологической полярности участвующих в нем клеток [243]. Можно предположить, таким образом, что полярность целого организма непосредственно основана на полярности образующих его клеток.

Есть ли какие-нибудь основания распространить эту точку зрения также и на многоклеточных животных? Апикобазальная полярность их эпителиальных клеток, проявляющаяся, в частности, в расположении ионных каналов и насосов их плазматической мембраны, давно и твердо установлена (см. гл. 2). Однако для подтверждения выдвинутой точки зрения требуется показать иное, а именно наличие у клеток еще и проксимодистальной (переднезадней) полярности, которая должна быть ориентирована под прямым углом к апикобазальной и совпадать с одноименной полярностью целого организма.

Наиболее отчетливые данные о проксимодистальной полярности эпителиальных клеток гидроидных полипов получены в опытах Ю. А. Лабаса с соавт. [123] по действию на побеги гидроидов электрических полей различной направленности. В частности, обнаружено, что восходящее внешнее поле (катод у дистального

конца побега) вызывает задержку клеток в фазе подъема ростовой пульсации, а нисходящее поле (анод у дистального конца) — в фазе спада. При этом концентрация ионов Ca^{2+} в тканях гидридов возрастала в нисходящем поле и уменьшалась — в восходящем. Исходя из этого возможно, что направленные эффекты электрических полей основаны на ионофорезе Ca^{2+} и объясняются тем, что на дистальной стороне клеточной мембраны электроневозбудимых Ca^{2+} -вых каналов больше, нежели на проксимальной. Можно думать, что такая проксимодистальная полярность клеток есть как бы продолжение их же апикобазальной полярности, т. е. что существует единая «косая» полярность плазматической мембраны клетки по расположению ионных каналов.

То, что и эпителии позвоночных животных должны обладать переднезадней полярностью, следует прежде всего из факта направленных в одну сторону биений (а значит, и одинаковой ориентации в клетках) ресничек мерцательных эпителиев. Установлено, что у амфибий направление биений эктодермальных ресничек детерминируется примерно на стадии поздней гастрюлы, а до этой стадии инвертируется после поворота подстилающей мезодермы на 180° [244]. Отсюда с большой вероятностью следует наличие переднезадней полярности и у клеток мезодермы гастрюлы, поскольку плавный скалярный градиент в аполярных клетках (альтернатива клеточной полярности) вряд ли смог бы индуцировать столь локальные эффекты, как наклон ресничек, в эктодермальных клетках. О том же говорят и результаты наших опытов по нанесению поперечных разрезов поблизости от губ бластопора гастрюл амфибий: КПК (с. 82) распространяется от разреза быстрее и дальше в переднем направлении, нежели в заднем.

Если будет твердо доказано, что эмбриональные клетки обладают полярностью, соответствующей переднезадней полярности целого организма, и что эта полярность, помимо прочего, векторизует такие морфопрцессы, как КПК, многие проблемы морфогенеза и полярности взрослого организма предстанут в новом свете. Это относится, в частности, к проблеме направленности дальних клеточных миграций (например, миграций клеток нервного гребня) и роста нейронов. В частности, тот недавно обнаруженный факт, что нервные окончания, вышедшие из спинальных ганглиев куриного зародыша, прорастают всегда через передние, а не через задние стенки соответствующих сомитов [246], мог бы объясняться тем, что эти окончания ощущают полярность клеток осевой мезодермы. Несомненно, что в этой области необходимы дальнейшие исследования.

Как ни интересна проблема клеточных основ общеорганизменной полярности, в процессах регенерации и восстановления целостности проявляются и другие, до сих пор загадочные свойства организма. Существуют, например, факторы, сигнализирующие об окончании регенерации: некоторые полихеты регенерируют в точности то число сегментов, которое было отрезано [247]. Как может осуществляться контроль числа сегментов на столь значительных,

в масштабах тела животного, расстояниях? Здесь мы подходим к тому же кругу явлений, что и проблема восстановления морфологической непрерывности.

Умение организмов восстанавливать такую непрерывность проявляется в процессах так называемой интеркалярной (вставочной) регенерации, установленной для столь различных объектов, как пресноводная гидра, имагинальные диски и конечности насекомых, а также конечности амфибий. Если у любого из этих организмов или зачатков вырезать некоторую продольную зону (на имагинальном диске — сектор) и срастить между собой оставшиеся участки, в области срастания клетки дедифференцируются, в некоторых случаях размножаются и в конце концов восстанавливают в правильном порядке недостающие части. Особенно подробно эти явления были исследованы в работах [248, 249], авторы которых предложили два общих правила, основанных на «отсчете» клетками их «позиционных значений» в полярных координатах зачатка. Если рассматривать круговые сечения через зачаток, то позиционные значения отсчитываются по кругу и как стрелки на циферблате получают значения от 1 до 12(0).

1. Правило наикратчайшей интеркаляции: восстановление морфологической непрерывности в круговых зачатках происходит по наикратчайшему из возможных путей. Например (рис. 54), если

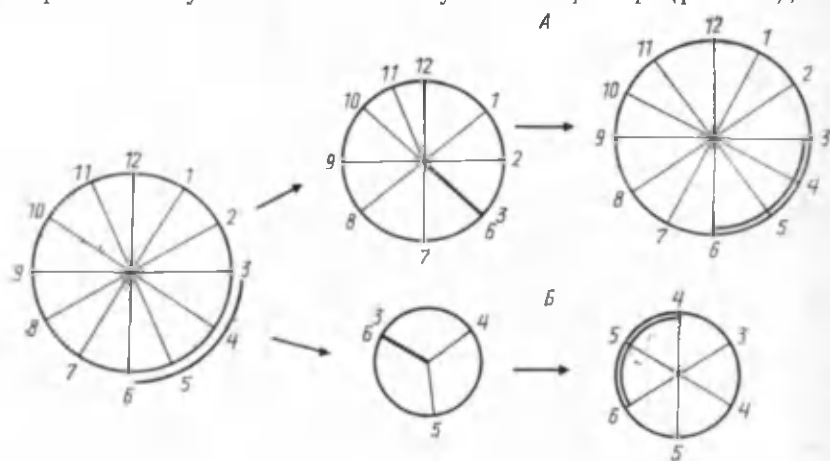


Рис. 54. Схема, иллюстрирующая правило наикратчайшей интеркаляции: А — регенерация целого зачатка из сектора в 270° ; Б — удвоение структур в 90° -ном секторе

из некоторого круга вырезан сектор по радиусам 3, 6, то как этот 90° -ный сектор, так и большой остаток круга после замыкания по линии 3/6 регенерируют лишь то, что требуется для кратчайшей интеркаляции, т. е. области со значениями 4, 5 (а не 7, ..., 10, ..., 2). В результате лишь большая часть круга регенерирует до целого (рис. 54, А), а малый сектор просто удваивается (рис. 54, Б).

В другом эксперименте (рис. 55, А), если между значениями 1/1 и 8 вставить область 1.2.3.4, то по линии 1/11 регенерирует только область 12, а по линии 4/8 — область 5.6.7.

2. Правило полного круга для дистальной трансформации. Утверждается, что регенерация более дистальных структур на раневой поверхности будет происходить тогда и только тогда, когда на этой поверхности в наличии полная совокупность (1—12)

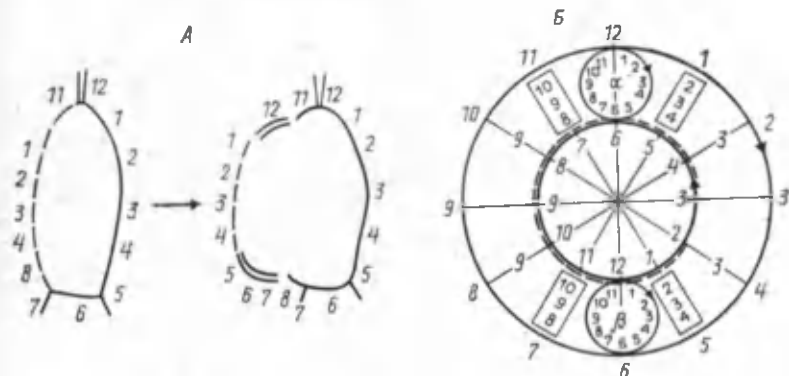


Рис. 55. Примеры соблюдения правила наикратчайшей интеркаляции: А — интеркалярная регенерация (двойной контур) после трансплантации участка 1.2.3.4 (пунктир) на фрагмент имагинального диска с позиционными значениями 11.12...3...8; Б — схема, объясняющая образование и знак асимметрии дополнительных конечностей α и β после трансплантации верхушки правой конечности (пунктирный круг в центре) на культю левой конечности (сплошной круг). Обрамлены позиционные значения, восстанавливаемые в соответствии с правилом интеркаляции. Именно их локализация и последовательность определяет локализацию и правизну-левизну дополнительных конечностей (по [248, 249])

позиционных значений. Такая совокупность может либо естественно возникнуть на ампутированной поверхности, либо быть искусственно создана путем взаимного поворота проксимальной и дистальной частей конечности вокруг их общей продольной оси или же, например, трансплантации верхушки правой конечности на культю левой (рис. 55, Б). Напротив, если сконструировать конечность из двух передних или двух задних половинок (симметризованные конечности), то даже после ампутации на дистальной поверхности такой конечности будет иметься лишь половинный набор позиционных значений (0..., 3, ..., 6) или (6, ..., 9, ..., 12) и тогда согласно теоретическим ожиданиям регенерации быть не должно.

В соответствии с этим правилом в ситуации, показанной на рис. 55, Б, на уровне сращения культи и трансплантата действительно возникали дополнительные конечности, причем их локализация соответствовала областям разрывов позиционных значений культи и трансплантата, а левизна-правизна — направлению

наикратчайшей интеркаляции этих разрывов. Так, на рис. 55, Б обе дополнительные конечности должны были иметь симметрию культи (быть левыми), что и наблюдается в действительности.

С другой стороны, данные по регенерации искусственно симметризованных конечностей были противоречивыми [250, 251]. Если в некоторых опытах регенерации действительно не наблюдалось, то в других вопреки теоретическим ожиданиям она все же протекала. Это побудило авторов несколько модифицировать исходную модель. Однако в любом случае неоспорим общий вывод: клетки самых различных зачатков, занимающие разные положения в координатах своего зачатка, обладают некоторой «памятью» о своем положении, даже если эти клетки кажутся морфологически идентичными. Этот «принцип неэквивалентности» даже морфологически неразличимых клеток может иметь важное не только теоретическое, но и прикладное значение, например для трансплантационной хирургии [252].

Что можно сказать о природе этой загадочной «позиционной памяти» (ПП)? Мейнхардт склонен интерпретировать ее на основе своей и Гирера реакционно-диффузионной модели (см. гл. 3) как поддерживаемую определенной концентрацией диффундирующих морфогенов. Однако в данном случае нереалистичность таких представлений довольно очевидна: ведь ПП реализуется в весьма гетерогенных тканях взрослого организма, причем она связана с определенными тканевыми компонентами. Опыты по взаимным перемещениям различных тканевых компонентов зачатка конечности амфибий показали, что наиболее выраженной ПП обладают клетки соединительно-тканной части кожи, а также мышцы. Напротив, скелетные элементы нацело, а эпидермис и нервы в значительной степени лишены ПП (однако у беспозвоночных, в частности у аннелид, ПП, по-видимому, связана именно с нервами) [247]. ПП удивительно стабильна: способность стимулировать формирование дополнительных регенератов сохранила кожа аксолотля, повернута за два года до ампутации, непосредственно стимулирующей регенерацию. Наконец, надо отметить, что стимулом к восстановлению тканевой непрерывности при регенерации конечностей амфибий является ПП, получаемая данной тканью от ее ближайшего окружения, а именно от полоски ткани шириной не более 1—2 мм [236]. С другой стороны, на интеркаляцию в конечностях насекомых, по-видимому, влияют такие целостные факторы, как общая длина конечности. Так, на одной и той же линии разрыва 3/6 интеркаляция наблюдается, если сращиваемая по этой линии конечность более короткая (имеет структуру 1.2.3./6.7), и не наблюдается, если она более длинная (структура 1.2.3.4.5.6./3.4.5.6.7.) [149].

Как бы то ни было, о природе ПП почти ничего не известно. «Не существует даже данных, которые позволили бы решить, находится ли позиционная информация на поверхности клеток, в клетках или во внеклеточном матриксе» [236]. Тем не менее вряд ли можно сомневаться, что ПП, так же как и полярность, воз-

никает в эмбриогенезе. Не является ли ПП клеток (или внеклеточных образований) взрослого организма памятью о некоторых градиентах в эмбриональных тканях, существовавших, возможно, лишь в некоторые «критические» моменты дифференцировок и оставивших поэтому необратимые следы? Нельзя ли связать эти эмбриональные градиенты с хорошо уже нам известными градиентами механических напряжений и контактной поляризации клеток?

Можно думать, что ПП, как и полярность, было бы правильнее считать фактором включения и выключения регенерационного процесса (его начальными и граничными условиями), нежели непрерывно действующим фактором, определяющим специфику его прохождения. Действительно, сам регенерационный процесс требует, чтобы по крайней мере часть клеток утратила исходную ПП. Морфогенез и вторичная дифференцировка этих клеток должны, по-видимому, пониматься как самоорганизация в том привычном для нас смысле, в каком мы применяли это понятие к эмбриональным процессам. В ходе этой самоорганизации клетки приобретают новые для себя позиционные значения, которые затем за ними закрепляются.

Заклячая данную главу, можно сказать, что, несмотря на глубокие отличия рассмотренных в этой главе явлений от процессов эмбрионального развития, все же и к постэмбриональным морфогенезам можно приложить, с пользой для их дальнейшего уяснения, привычные для нас понятия уровней и параметрической регуляции. Естественной динамической переменной как ростовых, так и большинства регенерационных процессов можно считать клеточные деления. Но удивительно четкий геометризм ростовых процессов, проявляющийся на огромных по сравнению с отдельными клетками масштабах организма, кажется невозможным понять без допущения параметрического управления, связанного либо с пространственной анизотропной (аллометрия), либо с изотропной (конформный рост) пространственной решеткой и, несомненно, с механическими напряжениями. Вместе с тем на рост и регенерационные явления большое влияние оказывают начальные и граничные условия, которые организм сумел «накопить» за время эмбриогенеза. Именно к этой категории факторов следует отнести начальную форму (кривизну) зачатков, факторы полярности и загадочную пока группу факторов, называемую позиционной памятью.

Глава 6. МОРФОГЕНЕЗ И ЭВОЛЮЦИЯ

Рассматриваемые в этой главе вопросы на первый взгляд выходят за рамки проблемы морфогенеза. Однако в более широком аспекте они, несомненно, к нему относятся. Это связано с двумя моментами. Во-первых, как уже говорилось в гл. 1, один из подходов к объяснению морфогенеза исходит из идеи его исторической обусловленности. Хотя сам этот подход и особенно его непродуманное использование не раз подвергались обоснованной критике, отвергать его полностью нельзя: очевидно, что реальные современные виды проявляют в ходе своего развития черты более древних форм и что эволюция в целом характеризуется ясной, хотя и гибкой преемственностью. Особенно подчеркнем, что эта преемственность наиболее четко проявляется в ходе развития фенотипа особи, т. е. в ходе ее онтогенеза. Действительно, подавляющее большинство конкретных описаний исторической преемственности, начиная от биогенетического закона и кончая схемами различных гетерохроний, строится именно на эмбриологическом, а не на генетическом материале. Мы не хотим этим отрицать возможность установления исторической преемственности на уровне геномов. Однако несомненно, что именно на уровне фенотипических онтогенезов историческая преемственность видна особенно ясно.

Кроме того, ни одна сколько-нибудь общая теория онтогенетического морфогенеза не может считаться законченной, пока она не даст, хотя бы в самых общих чертах, ответа на то, как изучаемый морфопроцесс или уровень морфогенеза может эволюционировать, сохраняя при этом определенную целостность и интегрированность.

Именно эти вопросы и будут обсуждаться в данной главе. При этом заранее необходимо подчеркнуть, что обсуждение будет в значительной мере носить спекулятивный характер. Мы будем стремиться не столько доказать правильность предлагаемых решений (что по отношению к эволюционным проблемам, по-видимому, почти недостижимо), сколько показать, что такие решения вообще возможны, причем не всегда традиционными способами.

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ДИВЕРГЕНЦИЯ И ИСТОРИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ В СВЕТЕ ПРИНЦИПОВ СИНЕРГЕТИКИ

Начнем с анализа двух ключевых проблем теории эволюции: проблемы дивергенции (возникновения новых видов и более

широких таксономических категорий) и проблемы исторической преемственности, т. е. сохранения основных таксономических характеристик на длительных отрезках эволюции.

В современной биологии доминирует или по меньшей мере занимает достаточно прочные позиции та точка зрения, что оба события жестко и исчерпывающе связаны с генотипом эволюционирующего вида, и только с ним: дивергенция фенотипов является непременным следствием дивергенции генотипов, а сохранение исторической преемственности фенотипа — следствием неизменности генотипа. Мы постараемся, однако, показать, что если, как это обосновывалось в гл. 1, рассматривать генотип в качестве параметризатора эпигенетических процессов, выводы окажутся иными: 1) фенотипическая дивергенция может начинаться и достигать заметного размаха при наличии у обоих дивергирующих фенотипов одного и того же генотипа, хотя и отличающегося от предкового генотипа; 2) сохранение исторической преемственности вообще не связано со структурой генотипа ни в одном «моментальном сечении» эволюционного времени — фенотипы с одинаковыми генотипами могут относиться к разным историческим линиям, отличаться друг от друга и эволюционировать в разных направлениях. Историческая преемственность носит эпигенетический характер и основана на особенностях раннего эмбрионального развития.

Первый вывод может быть проиллюстрирован рис. 6, В. Примем, что параметр k символизирует генотип, а динамическая переменная x — обобщенную эпигенетическую переменную. Как следует из анализа, проведенного в гл. 1, дивергенция единого «предкового» фенотипа $x=0$ на фенотипы — «потомки» $x = \pm \sqrt{-k/k}$, будет наступать при одном и том же для обоих потомков наборе значений генетического параметра k , если только $k < 0$.

Это значит, что предковый генотип путем или направленного (контролируемого отбором) или случайного мутирования может стать таким, при котором старый фенотип утратит (может быть, в отношении лишь одного какого-то признака или набора признаков) свою устойчивость и практически неизбежно (для этого достаточно случайных, «шумовых» воздействий среды) расщепится на два новых фенотипа с резко различными, совершенно дискретными и определенными характеристиками. При этом они будут первое время обладать общим генотипом, хотя и отличным от предкового.

Заметим, что изложенная схема отличается от гипотезы дивергенции путем фенотипических модификаций при сохранении неизменного предкового генотипа: в нашей схеме предковый генотип должен измениться (сместиться в область $k < 0$), однако не должен дивергировать одновременно с фенотипами. Конечно, и генетическая дивергенция должна наступить, если требуется сделать новые фенотипы устойчивыми к воздействию среды. Но естественно ожидать, что это произойдет позже фенотипической дивергенции, путем аналогичной бифуркации генотипов. Для этого

необходимо, чтобы генетические параметры сами стали динамическими переменными в уравнении, аналогичном уравнению (1). Такое уравнение должно включать некоторый параметр Q , более медленный, чем скорость мутирования. Естественно связать Q с давлением отбора, длительность которого для достижения эффективного результата должна превышать обратную частоту спонтанного мутирования. Эта часть нашей схемы практически совпадает с концепцией генетической ассимиляции К. Уоддингтона [148].

Обратимся теперь к анализу исторической преемственности. Мы уже говорили в гл. I, что моделью «исторической памяти» может служить эффект гистерезиса, типичный для самоорганизующихся систем (рис. 10, В и пояснения к нему). Если принять, что генотип символизируется медленной переменной x в уравнении (7б) или параметром k в уравнении (1), а фенотип соответственно быстрой переменной y или переменной x в тех же уравнениях, то видно, что имеются такие области фазового пространства, где одному и тому же «моментальному» в эволюционном времени генотипу соответствуют два разных фенотипа, причем какой из них реализуется — зависит исключительно от предшествующих в эволюционном времени значений фенотипа и (или) генотипа, т. е., в биологических терминах, от истории вида или более крупного таксона.

Как реально информация об этих предшествующих (предковых) значениях фенотипа или генотипа может передаваться потомкам? Может ли она (что на первый взгляд кажется наиболее естественным) быть вложена в генотип потомка? В рассмотренном только что примере это явно невозможно из-за идентичности генотипов двух фенотипически разных ветвей с разной исторической памятью. Тем более невозможно это для только что дивергировавших фенотипов из предыдущего примера, потому что у них идентичны не только собственные геномы (на первых порах после дивергенции), но и геном предка. Между тем именно на ранних этапах дивергенции было бы особенно важно для дальнейшей устойчивой эволюции иметь надежную историческую память о фенотипе ближайших предков «своей» линии.

Но даже если принять, что в ходе эволюции одновременно с фенотипом (без опоздания) меняется и генотип, то чрезвычайно трудно получить историческую преемственность онтогенезов на чисто генотипической основе. Действительно, пусть предок имел генотип a, b, c, d, \dots , его потомок F_1 — генотип a, b_1, c, d, \dots , потомок F_2 — генотип a, b_1, c_1, d, \dots и т. д. Хорошо известно, что не существует корреляции между последовательностью считывания генов и последовательностью событий онтогенеза и, более того, отсутствуют однозначные связи между перестройками генома и определенными морфогенетическими событиями. В таком случае разные генотипы должны породить и разные онтогенезы, вовсе не лежащие на какой-либо одной фенотипической линии. Чтобы такая линия реализовалась на уровне онтогенезов, желательно иметь

какое-то звено, обеспечивающее непосредственную эпигенетическую преемственность.

На самом деле такое звено есть, и его присутствие является универсальной чертой развития. Речь идет о том твердо установленном и фундаментальном факте, что геном зародыша начинает работать не с самого начала развития: первые его шаги (по крайней мере, оогенез) проходят под исключительным контролем генома матери. Это означает, что последующее развитие идет на базе фенотипа, полностью определенного предковым генотипом. Можно думать, что именно этот начальный фенотип и передает дальнейшему онтогенезу, причем эпигенетическим путем, ближайшую «частицу» истории.

Такой способ передачи исторической преемственности будет работать и у только что фенотипически разошедшихся видов с еще общим генотипом. Он мог бы эффективно работать и в том случае, если эволюция совершается на основе бесполого размножения [253]. Действительно, влияние материнского фенотипа при вегетативном воспроизведении особенно велико [254]. В этом случае общая схема эволюции выглядела бы следующим образом. Вначале генотип предковой формы изменился так, что предковый фенотип стал неустойчивым. Возникла основа для фенетического диморфизма (а в общем случае и для полиморфизма). Однако все это полиморфное множество подразделяется на дискретные вегетативные клоны, внутри каждого из которых устойчивая преемственность поддерживается благодаря непосредственному эпигенетическому влиянию материнского организма на дочерний. На этом этапе эволюции при половом размножении преемственность клона может нарушаться. Затем в каждом из этих клонов осуществляется генетическая ассимиляция и он превращается в устойчивый вид, сохраняющий свои черты и при половом размножении.

Таким образом, как дивергенция, так и поддержание исторической преемственности не может осуществляться на одном лишь генетическом уровне: эпигенетические механизмы играют здесь не меньшую роль. Эта точка зрения, намеченная в работах И. И. Шмальгаузена и К. Уоддингтона, в последнее время подробно аргументируется и разрабатывается рядом авторов [255—258].

ЭВОЛЮЦИЯ УРОВНЕВОЙ СТРУКТУРЫ ОНТОГЕНЕЗА

Обсудим теперь, как могли возникать и изменять свои взаимоотношения различные уровни онтогенеза. Мы постараемся показать, что по ходу эволюции происходило выделение все новых уровней, причем преимущественно путем эмергенции из ранее существующих нижележащих, а также что межуровневые связи постепенно усиливались и углублялись, приводя, в частности, ко все большей зависимости цитодифференцировок от морфогенеза.

Согласно некоторым современным представлениям первые, до-

организменные этапы биологической эволюции были связаны с появлением устойчивых циклов превращения веществ, имеющих, возможно, нуклеотидную природу. По представлениям М. Эйгена [184], эти первичные циклы самоорганизовались в гиперциклические динамические структуры. Появление гиперциклов — яркий пример эмергенции, т. е. выделения вышележащего уровня из уровня динамических переменных. Способность к такого рода спонтанным эмергенциям — одно из неотъемлемых свойств неравновесных систем.

С появлением аппарата белкового синтеза нуклеотидные циклы могли приобрести более константный характер и перейти в разряд верховных параметров (будущий геном). Кроме того, сразу появилась возможность выделения двух более «современных» эпигенетических уровней — уровня медленных переменных, определяемых накоплением продуктов синтеза, и уровня быстрых переменных, связанных с конформационными перестройками белков. Из первого развился уровень медленных биохимических переменных (определяющих, в частности, динамику компетенции), из второго — уровень быстрых динамических переменных морфогенеза. Образование обоих этих уровней, несомненно, предшествовало появлению многоклеточности. Независимо от того, когда возникла последняя, на разных этапах эволюции от уровня быстрых динамических переменных могли «отпочковываться» путем эмергенции несколько более высокие уровни типа колебаний с периодами в минуты или десятки минут. Как можно видеть из представленных в гл. 2 и 4 данных, подобные циклические процессы широко распространены в раннем развитии, а также у многих, преимущественно низших организмов.

Промежуточные между уровнем биохимической компетенции и низшими уровнями устойчивые процессы с четкой морфологией могли появиться лишь с возникновением многоклеточности или, по крайней мере, после достижения одноклеточными организмами макроскопических размеров (сифоновые водоросли). Поначалу, видимо, устойчивость и автономность промежуточных уровней основывались на чисто механических законах оболочечных конструкций. Не случайно закономерности такого рода столь ясны у *Acetabularia* [154]. Как мы видели, эти закономерности полностью сохранили свою силу и для эпителиальных зачатков всех организмов, вплоть до самых высших; однако постепенно, по ходу эволюции они вступали во все более тесные связи с выше- и нижележащими уровнями. Организмы в ходе эволюции, с одной стороны, как бы научились включать и выключать действие этих законов в определенные моменты развития (например, управлять эпителизацией клеточных масс), с другой — влиять через посредство морфогенеза на более тонкие процессы цитодифференцировки. Рассмотрим более подробно эволюцию морфогенез-зависимости цитодифференцировок и тесно связанную с этим проблему эволюции механизмов скейлинга.

Много данных говорит о том, что у низших беспозвоночных

дифференцировка клеток мало или вовсе не зависит от морфогенеза целого. Не говоря уже об одноклеточных простейших, где надклеточного «целого» нет вовсе и тем не менее по ходу жизненных циклов могут возникать резко отличные друг от друга, т. е. дифференцированные во времени формы клеток, такая ситуация типична, по-видимому, для губок, где довольно сложные цитодифференцировки могут возникать в клеточной массе ранних зародышей еще до начала сколько-нибудь регулярного морфогенеза. Последний управляется, по-видимому, гольфретеровским механизмом клеточной сортировки вне зависимости от положений клеток в целом. Впрочем, при бесполом типе развития у губок уже прослеживается прямая зависимость дифференцировки клеток от положения, правда, лишь относительно внешних факторов [259].

У кишечнополостных также имеются малозависимые от положения и от морфогенетических процессов цитодифференцировки. Таково, например, идущее повсеместно, хотя, возможно, и с разными регионально-зависимыми интенсивностями образование *i*-клеток и киждобластов. С другой стороны, дифференцировка нейросекреторных клеток четко приурочена к апикальным (гипостомальным) районам тела [260], хотя не до конца ясно, какое звено является здесь определяющим: морфогенез ли апикальных отделов способствует дифференцировке нейросекреторных клеток или наоборот. Последние влияния во всяком случае не исключены.

В вышестоящих группах животных, однако, все яснее проявляются воздействия морфологии целого на дифференцировку отдельных клеток, причем в различных эволюционных ветвях эти воздействия проявляются по-разному. У первичноротых (нематоды и особенно Спиралии), как уже говорилось, обнаружены мощные влияния топологии дробящейся яйцеклетки на судьбы бластомеров. Таким образом, здесь воздействия морфогенеза на цитодифференцировку сдвинуты на весьма ранние стадии. У вторичноротых эти влияния смещены на более поздние стадии (начиная с гастрюляции) и более мощны. Достаточно сопоставить телобластический способ закладки мезодермы первичноротых, при котором судьбы мезобластов и их потомства практически независимы от их положения в целом и от морфогенеза окружающих структур (хотя, как уже отмечалось, на более ранних стадиях судьба предков мезобластов зависела от топологии их окружения), с энтеропельной закладкой мезодермы у вторичноротых, где мезодермизация клеток архентерона явно морфогенез-зависима, т. е. определяется их вовлечением или невовлечением в выпячивания целомических карманов [261]. Именно у вторичноротых и более всего у позвоночных получают мощное развитие такие единые морфологические образования, как органы тела, где морфогенез всегда предшествует цитодифференцировке.

Сравнительно-эволюционный анализ явлений скейлинга помогает углубить эти представления. Хотя скейлинг — явление почти универсальное и у низших форм он представлен не слабее, чем у высших, исследования последних лет показали, что именно у

низших организмов скейлинг далеко не всегда связан с дришевским переопределением судьбы частей согласно их новому взаиморасположению. Недавно это было четко показано для акразиновых грибов [262, 263]. Если отрезать от псевдоплазмодия *Dictyostelium* участок, содержащий предстеблевые клетки, то в оставшемся фрагменте, где представлены исключительно предспоровые клетки, часть последних трансдифференцируется в предстеблевые клетки, причем эта часть будет находиться в определенной пропорции к общему числу клеток фрагмента. Однако новые предстеблевые клетки вначале разбросаны беспорядочно между стеблевыми клетками, и лишь вторично, путем сортировки и хемотаксиса, концентрируются в будущем верхушечном отделе псевдоплазмодия. Следовательно, скейлинг здесь в своей первой фазе является чисто «концентрационным» и соответствующая ему трансдифференцировка не находится ни в какой связи с положением клеток. В принципе такой процесс может быть имитирован чисто химическими моделями, типа модели Гирера — Мейнхардта.

У кишечнополостных можно выделить по крайней мере две практически независимые системы, обеспечивающие скейлинг. Одна из них ответственна за чисто морфологический скейлинг, например образование гидрантов определенной формы из обрезков стеблей. Можно думать, что этот скейлинг базируется на чисто механических закономерностях, действующих в напряженных трубчатых зачатках (гл. 4). Хотя вызываемые им локальные изменения кривизны стенки или плотности клеточного расположения и оказывают определенное воздействие на цитодифференцировку, последняя должна обладать и собственными, автономными, механизмами скейлинга, возможно, также «концентрационного» типа. Такие механизмы, требуются, например, для установления должной плотности расположения нейросекреторных клеток в апикальных областях регенерирующих гидр [260].

У вышестоящих организмов скейлинг базируется по крайней мере на трех последовательно действующих механизмах, каждый из которых является по-своему морфогенез-зависимым: на регуляциях полярной структуры кортикального слоя зиготы (приводящих к регуляции хода дробления фрагментированных яйцеклеток); на регуляциях процессов гастрюляции, аксиализации и других, связанных с пропорциональным расчленением эпителиев на домены поляризованных и неполяризованных клеток; на «механических» регуляциях морфогенеза трубчатых зачатков при условии начального подобия их форм. Все три типа регуляции ведут к прямой трансдифференцировке клеток (или участков зиготы) согласно их новому положению, т. е. осуществляют зависимость цитодифференцировки от морфогенеза. Два последних вида скейлинга, как уже говорилось, тесно взаимосвязаны. Все это иллюстрирует усиливающееся по мере хода эволюции взаимопроникновение процессов, относящихся к разным уровням и этапам онтогенеза.

Сохранились ли у высших животных более древние, «концент-

рациональные» типы регуляций? В эмбриональном развитии их обнаружить трудно. Но можно думать, что различного рода гуморальные регуляции клеточного состава взрослого организма, играющие важнейшую роль в функционировании кроветворной и иммунокомпетентной систем, являются в значительной мере их отзвуками.

Возрастание зависимости цитодифференцировки от морфогенеза, проявляющееся как в нормальном развитии, так и в механизмах скейлинга, в значительной мере основано на важной сквозной эволюционной тенденции, которую принято называть эмбрионизацией. Она состоит в том, что по мере эволюционного прогресса гомологичные морфопроцессы сдвигаются на все более ранние стадии развития, из-за чего они «успевают» попасть на период компетентности зародышевых тканей к трансдифференцировке и получают возможность влиять на последнюю. Примером может служить возможный ход возникновения энтероцельности. Было отмечено [261, с. 332] большое морфологическое сходство в закладке выростов гастроваскулярной системы гребневиков и целомов зародышей низших хордовых. Однако если первые формируются у гребневиков в почти взрослом состоянии и не способны поэтому к какой-либо специфической дифференцировке, то вторые закладываются в раннем развитии (тотчас после гастрюляции) и успевают дифференцироваться в разных направлениях.

Такого рода крупномасштабные эмбрионизации связаны, как правило, с относительным сокращением жизненных циклов особей за счет устранения присущих предкам метаморфозов и перехода потомков к половому размножению на стадиях, являвшихся у предков личиночными (неотения). По представлениям де Бира [264] и других авторов, именно такой комплекс событий «эмбрионизация — неотения» лег в основу формирования хордовых: их можно рассматривать как неотенические личинки низших вторичноротых типа современных иглокожих.

С эмбрионизацией можно связать и ряд других событий разного эволюционного ранга: переход от весьма поздней закладки ротового отверстия в эмбриогенезе кишечнополостных, плоских червей и нематод к более ранней и связанной с гастрюляцией его закладке у высших первичноротых и у вторичноротых; сдвиг формирования среднего зародышевого листка на более ранние стадии развития и соответственно расширение его потенций, если считать первым его рудиментом унипотентную скелетогенную мезенхиму коралловых полипов, непрерывно пополняющуюся у них на протяжении всего жизненного цикла. Эмбрионизация онтогенеза сопровождается также эволюцией в пределах класса ракообразных, возникновение человека и ряд других эволюционных процессов. Не следует думать, что она всегда связана с укорочением хода развития в абсолютном (астрономическом) времени. Напротив, тот же самый эволюционный смысл может иметь удлинение периода компетенции, связанное с общим удлинением времени развития. Такая модификация онтогенеза, называемая ретардацией,

по-видимому, характерна для развития человека по сравнению с человекообразными обезьянами.

Хотелось бы особо подчеркнуть, что возможность эмбрионизаций различного масштаба обеспечивается в первую очередь уровнем структурой онтогенеза, допускающей относительно независимую эволюцию переменных разных уровней. В случае крупномасштабной эмбрионизации это уровни биохимической компетенции и морфогенетических процессов. В принципе нетрудно представить себе такие перестройки генома, которые приводили бы к временным сдвигам процессов разных уровней. Например, любые генетические перестройки, способствующие более раннему и интенсивному синтезу и/или активации функций сократительных белков, автоматически повышали бы вероятность эмбрионизации морфогенеза.

Эмбрионизации представляют собой, таким образом, наиболее мощные гетерохронии — сдвиги относительных темпов составных процессов онтогенеза. Гетерохронии различных масштабов призывают собой буквально всю эволюцию. Мы еще не раз с ними встретимся, переходя теперь к конкретному анализу онтогенетических механизмов эволюционных перестроек более низших рангов. Используя терминологию А. Н. Северцова, будем обозначать эволюционно значимые перестройки онтогенезов как филэмбриогенезы.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕКОТОРЫХ ФИЛЭМБРИОГЕНЕЗОВ

Исследование филэмбриогенезов — одна из наиболее своеобразных и трудных задач биологии развития. С самого начала она требует комплексных подходов. По сути своей, реконструкция филэмбриогенезов представляет собой моделирование, причем такое, правильность которого никогда нельзя доказать; в лучших случаях приходится руководствоваться интуитивным правдоподобием. С другой стороны, чтобы моделирование филэмбриогенезов представляло научную ценность, оно должно опираться, во-первых, на подробные знания механизмов онтогенеза данной группы и, во-вторых, на достаточно реалистические представления о том, как эти механизмы и их модификации могут быть записаны в геноме. По-видимому, в настоящее время задача моделирования филэмбриогенезов ценна не столько своими решениями, сколько требованиями, которые она предъявляет к знаниям онтогенеза и его генетического обеспечения. Можно сказать, что сама возможность постановки такой задачи является критерием наших знаний: если нельзя выдвинуть никаких сколько-нибудь разумных и законченных представлений о филэмбриогенезах данной группы, значит, ее онтогенез изучен недостаточно. В настоящее время этому требованию удовлетворяют, и то в общих чертах, лишь немногие онтогенезы, или, точнее, отрезки онтогенезов. В первую очередь речь может идти об эволюционных изменениях, связанных с изменениями параметров роста.

Ростовые филэмбриогенезы

Как уже говорилось в гл. 5, видовые различия формы могут быть основаны на различиях коэффициентов аллометрического роста. Однако генетически закрепленные изменения формы могут осуществляться и на основе одного лишь изменения продолжительности роста при сохранении прежних, постоянных значений аллометрического коэффициента. Так, при сравнении двух разновидностей настурции — с округлыми и рассеченными листьями — было обнаружено, что данные различия формы обусловлены исключительно разной продолжительностью роста: у рассеченных форм рост листовой пластинки прекращается относительно раньше, отчего впадины не успевают загладиться, как у гладкокрайних форм (цит. по [175]).

Изменения продолжительности или интенсивности роста могут приводить и к существенным перестройкам макроэволюционного характера. На это указывают результаты опытов [265] по добавлению клеточного материала к почке конечности зародыша цыпленка: при таком добавлении наблюдается полное развитие малой берцовой кости, сильно редуцированной у современных птиц, но присутствующей у их эволюционных предков — рептилий и археоптерикса. Можно предположить поэтому, что редукция этой кости в эволюции птиц связана с уменьшением количества скелетогенного материала в результате подавления его роста.

Конечно, далеко не все эволюционно значимые модификации роста могут быть хотя бы в принципе сведены к этим, относительно простым примерам. Значительно чаще ростовые филэмбриогенезы имеют вид целостных гомеоморфных преобразований, которые в немногих случаях протекают конформно (с сохранением углов — см. гл. 5), а в большинстве случаев связаны с растяжениями, сжатиями и изменением углов вдоль определенных направлений. Наличие и широкое распространение таких преобразований наиболее наглядно было продемонстрировано Д'Арси Томпсоном [153] с помощью его известных трансформаций координат: если зарисовать контуры тела или какой-либо его части у некоторого вида в прямоугольных координатах, то оказывается, что контуры родственных форм или эволюционных потомков могут быть с большой точностью представлены как гомеоморфные деформации этой исходной прямоугольной координатной решетки (см., напр., [10, рис. 71]).

К сожалению, ростовые механизмы томпсоновых преобразований почти ни в одном случае не проанализированы достаточно подробно. Исключение представляют плоды генетически различных рас тыквы (рис. 56. А—Г). Здесь, по данным Э. Синнота [242], томпсоновы преобразования отражают градиентные различия в аллометрических коэффициентах вдоль оси зачатка (ср. рис. 56, Б—Г с исходной формой А). Цитологический анализ показал, что эти различия связаны с различной степенью ориентированности клеточных делений вдоль определенных направлений, а генети-

ческий — что они обусловлены различиями всего по одному гену. При этом Синнот особенно подчеркивал, что ген определяет не величину прироста в каком-нибудь одном направлении, а именно соотношение приростов, причем во всех трех направлениях пространства. Как ген может это делать? Привлечем снова представление о регулирующей рост пространственной «решетке» с различными коэффициентами расширения в разных направлениях (см. гл. 5). При изменениях генома вполне могут модифици-

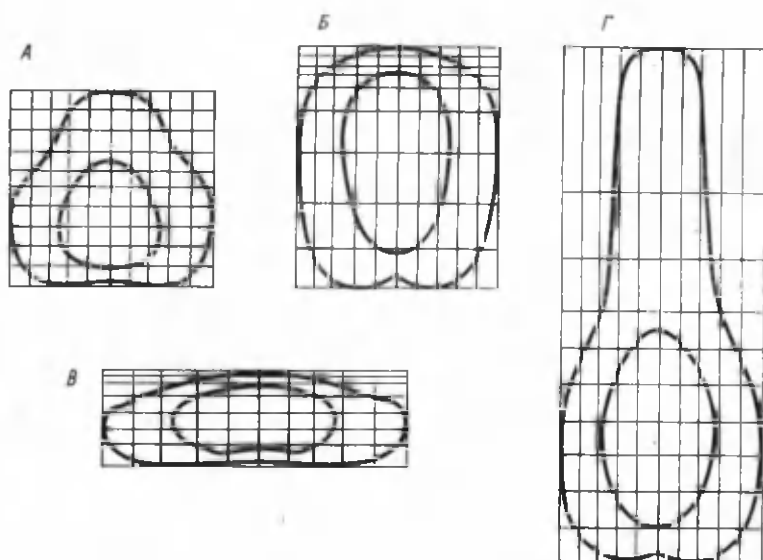


Рис. 56. Формы плодов тыквы различных генетических рас (Б—Г), представленные как преобразования сети прямоугольных координат (А) (по [242])

роваться механические свойства такой решетки, что и будет проявляться в изменениях относительных приростов по разным направлениям.

В наиболее общей форме (применительно к любым филэмбриогенезам, не только к ростовым) проблема генетической обусловленности морфогенеза сводится к вопросу о том, как может меняться форма и структура тела, если изменяются лишь пространственно однородные параметры формообразующего процесса. Из гл. 1 ясно, что в самоорганизующихся системах с нелинейной динамикой такие возможности достаточно широки. Задача состоит в том, чтобы изучить пути их реализации на конкретных примерах. Возьмем в качестве такого примера гидроидных полипов подотряда *Thecарнога* и рассмотрим, как параметрическое управление со стороны генома может обусловить их видовые морфологические различия.

Анализ морфологических различий гидроидов Thesarthoga

Вспомним общую динамическую схему морфогенеза гидрантов (см. гл. 2 и 4). В ее основе лежат ростовые пульсации (РП), приводящие путем сокращения и реориентаций клеток к периодическим подъемам механических напряжений в верхушке зачатка. Эти напряжения деформируют еще мягкий, только что выделив-

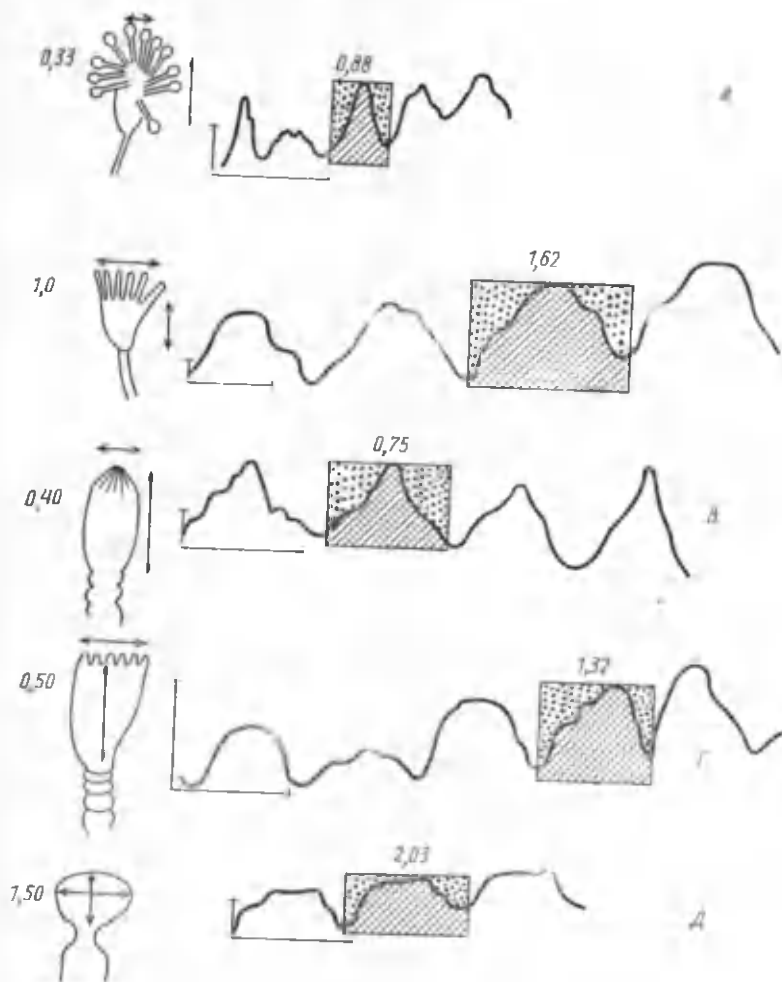


Рис. 57. Корреляция между формой зачатков (слева) и профилями записей ростовых пульсаций (справа) пяти видов гидроидных полипов: А — *Coryne loveni*; Б — *Eudendrium rameum* (оба подотряд Athecata); В — *Campanulina lacerata*; Г — *Obelia loveni*; Д — *Dynamena pumila* (все — Thesarthoga). Над рисунками гидрантов Athecata или гидротек Thesarthoga указаны отношения поперечника к продольному размеру, а над записями ростовых пульсаций — отношения заштрихованной и заточкованной площадей. Объяснение в тексте (по [269])

шийся верхушечный перисарк. Учитывая в самом обобщенном виде начальную кривизну верхушки, получаем в результате этой деформации конфигурацию, показанную на рис. 41, А. Эту обобщенную конфигурацию мы можем принять за единый прообраз гидрантов *Thesarhoga* (и не только их). Рассмотрим, как путем параметрических модификаций морфогенеза этого общего прообраза можно получить различные видо- и родоспецифические формы гидрантов (см. [268]).

По-видимому, одним из основных механизмов возникновения видовых различий гидрополипов являются генетически обусловленные изменения характеристик РП [118, 267, 269]. Выявлена [269] следующая связь между геометрией записей РП и формой возникающих на их основе зачатков: чем более плоскими (менее острыми) являются записи РП, тем шире данные зачатки, т. е. тем больше отношение их поперечников к продольным размерам. Эта закономерность проявляется при сравнении как зачатков разных видов, так и разных стадий развития одного вида, если на этих стадиях зачатки различаются по форме. Безразмерной количественной характеристикой формы РП могут служить отношения между их заштрихованными и заточкованными площадями на рис. 57, А—Д.

Моделирование показывает, что в основе зависимости между формой записей РП и формой зачатков лежат закономерности того же порядка, что описанные выше для эпителиальных морфогенезов, а именно правило нарастания кривизны (см. гл. 4). При моделировании вновь использовалась формула (17), но теперь задавались периодические импульсы значений k , соответствующие либо узким профилям РП (как на рис. 57, А, В), либо широким профилям (как на рис. 57, Д). При этом исходили из того, что значения k , как и ординаты графиков РП, пропорциональны смещениям точек поверхности зачатка.

Результаты моделирования представлены на рис. 58, А—Б. Видно, что один и тот же идеализированный начальный контур при «узких» профилях импульсов k преимущественно растягивается в длину (рис. 58, А), а при широких — увеличивает свой поперечник (рис. 58, Б). Это объясняется «конкуренцией кривизны» на вершине и на углах зачатка. При широком профиле импульса углы зачатка заостряются столь быстро, что его вершина уплощается, при узком импульсе соотношение обратное. Исходя из реального контура раннего зачатка *Dynamena pumila*, при широком профиле импульса, как раз соответствующего форме РП данного вида, воспроизводится расчленение верхушки на три равноправных зачатка, причем боковые заворачиваются вверх (рис. 59). Все это близко к реальному ходу морфогенеза *D. pumila*. При узком профиле импульса результат моделирования морфогенеза того же вида значительно дальше от реальности.

Моделирование показало также, что морфогенез гидрантов гораздо чувствительнее к изменениям значений k , нежели к начальной форме зачатков. Таким образом, именно сдвиги прост-

ранственно однородного параметра (который можно рассматривать как прямую функцию генома) порождают разнообразие форм, сходное с реальным.

Однако даже у таких относительно простых объектов, как гидроидные полипы, действие генома на морфогенез не сводится к

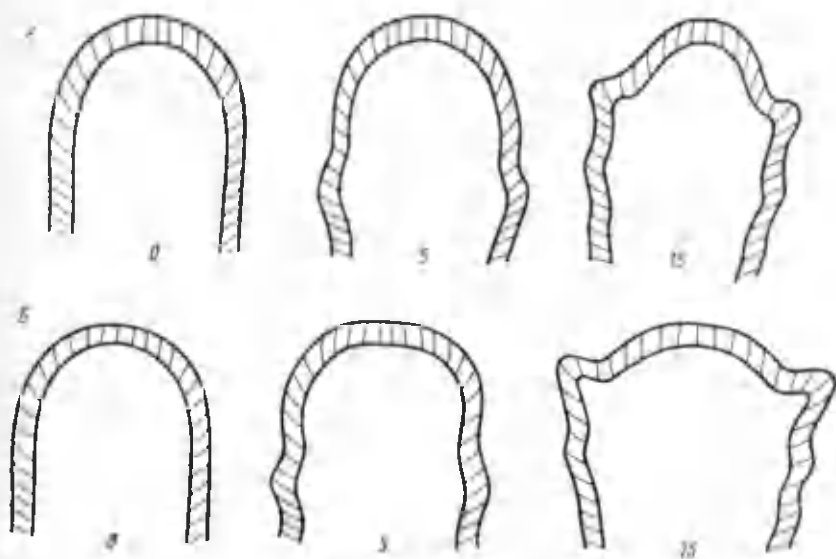


Рис. 58. Результаты моделирования на ЭВМ морфогенеза гидроидов по формуле (17) при узком (А) и широком (Б) профилях импульса по κ (относительные длины узкого и широкого импульсов различаются вдвое). Номера указывают шаги моделирования. 0 — начальные формы

подобным прямым и легко формализуемым эффектам. На пути от генома к морфогенезу у них могут возникать и более сложные цепи с эпигенетическими звеньями. Например, только что упоми-

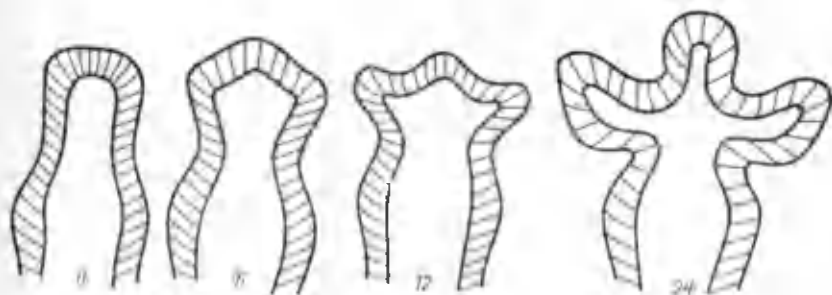


Рис. 59. Результаты моделирования на ЭВМ морфогенеза гидроидного полипа *Dyaplepa pumila*, исходя из начальной формы 0 при условии широкого импульса по κ . Номера указывают шаги моделирования

навшееся образование трехчленной мутовки у *D. pumila* (само по себе — результат широкого импульса k) приводит к возникновению нового существенного, но уже чисто эпигенетического фактора морфогенеза — взаимодействия клеток смежных стенок за-

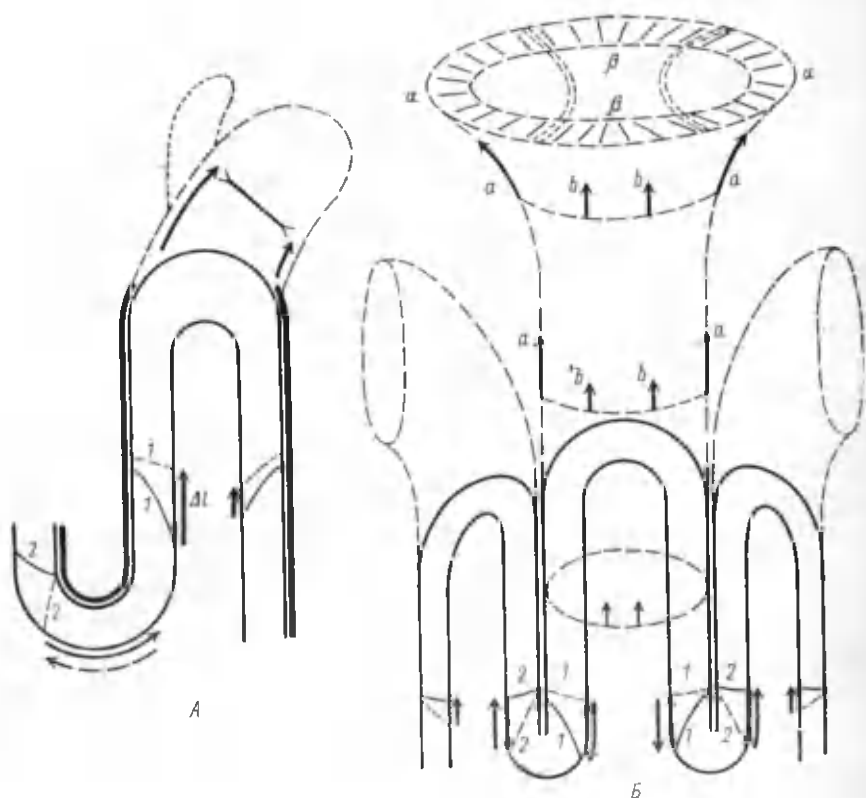


Рис. 60. Схема изгиба зачатка гидроидного полипа под воздействием соседних зачатков:

А — изгиб стебля в результате более быстрого его роста его левой стороны из-за противофазности РП клеток 1 и 2 (последняя принадлежит смежному стеблю, примыкающему слева); *Б* — схема отклонений боковых зачатков *D. pumila* от центрального зачатка и расширение последнего в той же плоскости, также вследствие противофазности РП в смежных стенках побегов. Пунктиры и точки — контуры последовательных стадий. Жирный контур на *А* — область практически недеформируемого перисарка

чатков. В результате этих взаимодействий прилежащие друг к другу стенки зачатков будут удлиняться быстрее отстоящих (и вообще несмежных) стенок. Данный эффект объясняется противофазностью РП в прилежащих стенках: фаза подъема в одной из них совпадает с фазой спада другой, так что клетка 1 (рис. 60, *А*, *Б*) при своем поперечном повороте оттягивает вниз внутренний конец клетки 2 и наоборот. В результате амплитуда

РП, а значит, и суммарный прирост в прилежащих стенках за некоторый промежуток времени превышают то же в любых несмежных стенках. Морфологические последствия таковы:

1) зачатки с малорастяжимой в поперечных направлениях верхушкой (т. е. с узкими РП) будут изгибаться, примерно сохраняя прежний диаметр и отклоняясь в стороны от прилежащих зачатков. В соответствии с правилом нарастания кривизны дочерние побеги следующей генерации будут закладываться на выпуклой стороне изогнувшихся побегов (рис. 60, А). Такая ситуация типична для колоний *Campanulariidae* (например, *Obelia*);

2) зачатки с растяжимой верхушечной частью (т. е. с большими величинами тех же отношений) будут меньше отклоняться от прилежащих побегов, но образовывать более широкие раструбы (рис. 60, Б). Это типично для *Sertulariidae*.

В обоих случаях в течение многих вегетативных генераций сохраняется постоянная плоскость ветвления. Так, у *Dynamena pumila* в многочисленной серии последовательных ярусов боковые зачатки отклоняются и центральный зачаток расширяется в одной и той же плоскости. Регулярное отклонение боковых зачатков в стороны от центрального объясняется большей скоростью роста (вследствие противофазности РП) их медиальных (прилежащих к центральному зачатку) стенок по сравнению с латеральными (отстоящими), а расширение центрального зачатка в той же плоскости — большей скоростью (по той же причине) роста его стенок, прилежащих к боковым зачаткам, по сравнению с участками тех же стенок, не прилежащих ни к каким зачаткам (ср. на рис. 60, Б стрелки а, выражающие рост прилежащих стенок, со стрелками б, выражающими рост неприлежащих участков тех же стенок). В результате центральный зачаток становится в сечении эллипсоидальным. Заметим, что уже незначительное вытяжение зачатка в каком-либо из поперечных направлений должно самоусиливаться, так как клеточная плотность на растягиваемых участках стенок (рис. 60, Б, β) будет падать, а по направлению растяжения (рис. 60, Б, α) сохраняться прежней. Поэтому силы внутривещного клеточного давления будут работать только в областях α. Подобный механизм, основанный на неустойчивости круглого сечения, может обусловить первоначальный выбор плоскости растяжения в онтогенезе *Sertulariidae*.

Наконец, для понимания источников видового разнообразия форм гидрополипов следует учитывать систематические различия в морфогенетической активности энтодермы. У представителей *Sertulariidae* она в течение всего жизненного цикла находится поблизости от верхушки побега, что обуславливает постоянно широкий диаметр стеблей и частое расположение гидрантов. У *Campanulariidae*, напротив, энтодерма на значительных периодах развития колоний отстоит далеко от верхушки; в результате образуются длинные стебли с редко расположенными гидрантами (см. рис. 44 и пояснения к нему).

В целом видоспецифическую морфологию нескольких десятков

видов гидрополипов из подотряда *Thecaphoga* удалось представить как функцию видовых различий рисунков РП и относительной активности их энтодермы [270]. Это показывает, что морфогенез представителей данной группы организмов в основном определяется описанными выше механизмами, генетическую детерминацию которых в самых общих чертах можно себе представить. Конечно, изложенные данные лишь самое начало работы по анализу филэмбриогенезов. Тем не менее уже из них следуют некоторые общие выводы. Они имеют отношение к часто задаваемому вопросу о том, содержится ли в геноме (или в отдельных генах) «информация» о конкретных морфогенетических процессах.

То, что белки, синтез которых контролируется определенными генами, неизбежно влияют на элементарные морфогенетические процессы, например на РП,— очевидно: любые факторы, меняющие ионную проницаемость клетки, свойства ее мембраны или цитоскелета и ряд других параметров будут тем или иным способом модифицировать РП, а значит, и форму зачатков. Будут влиять на их форму и любые белки, модифицирующие морфогенетическую активность энтодермы, скорость выделения и затвердения перисарка и ряд других признаков.

Однако нетрудно увидеть, что вне характерной для данной группы организмов многоуровневой динамической схемы морфогенеза (в которую для гидроидов входят РП, начальная конфигурация стенки зачатка, характер его взаимодействия с соседними зачатками и т. п.) генетические факторы, так сказать, слепы: зная только их и не зная компонентов динамической схемы, мы никак не могли бы предугадать конечного морфологического результата их действия. В рамках других динамических схем результаты действия тех же генетических факторов наверняка были бы совершенно иными. Напротив, зная одну лишь динамическую схему морфогенеза и не зная практически ничего о конкретных генетических факторах, мы вполне можем конструировать формы, которые возникали, в той или иной последовательности и преемственности, в ходе эволюции. Генетические факторы сами по себе лишены однозначного морфогенетического смысла; они приобретают его лишь в контексте определенных, структурно-устойчивых динамических схем морфогенеза. Другое дело, что накопление «генетического груза» может существенно модифицировать или даже полностью сломать исходную морфогенетическую схему. Тогда, в удачном случае, возникнут макрозволюционные сдвиги, которых в ходе эволюции было не так уж много: природа, как правило, не любит утрачивать удачные динамические схемы. В любом случае законы морфогенеза выступают как мощная упорядочивающая и канализирующая сила эволюционного процесса. Взаимодействие этой консервативной силы с непрерывными генетическими возмущениями и создает то удивительное сочетание единства и разнообразия, которое составляет, пожалуй, самую впечатляющую черту живой природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя данная книга и может служить в некоторых своих разделах (особенно гл. 2) сводкой современных фактических данных, основная ее цель, конечно, иная. Как мог убедиться читатель, главной задачей книги была попытка объединить хорошо известные факты и концепции, относящиеся к биологическому морфогенезу, в русле единой научной идеологии, пришедшей из синергетики и системного подхода.

Независимо от того, насколько успешно мы смогли выполнить саму по себе эту задачу, любой биолог-экспериментатор, занят ли он прикладными или фундаментальными задачами, вправе спросить: в какой мере нужна мне эта книга? что может дать развиваемая в ней точка зрения исследовательской практике? не является ли изложенная концепция биологического морфогенеза чисто натурфилософской, произвольной и в сущности безразличной для исследователя, занятого изучением конкретных фактов?

Подобного рода вопросы правомочны. Соотношение экспериментальной практики и «нелинейной идеологии» синергетики действительно заслуживает специального обсуждения. Традиционная идейная основа экспериментального подхода, причем не только в биологии, по сути своей линейна: эксперимент ставится для установления однозначной связи между двумя явлениями, первое из которых задается экспериментатором. Любые регистрируемые в эксперименте проявления неоднозначности принято считать ошибкой, связанной с неадекватностью методики или с недостаточной чистотой работы. Идеалом традиционного эксперимента считаются предельно «чистые» системы, которые должны давать, по мысли исследователя, однозначные и соразмерные с экспериментальными воздействиями эффекты.

С точки же зрения синергетики идеально чистых систем не только нет в реальной природе, но нет даже смысла рассматривать их как абстракцию: мы уже не раз убеждались, что любая система с достаточно выраженной нелинейностью (во всяком случае, биологическая система) вообще не может функционировать в «идеальных» условиях, в отсутствие шумов, от которых традиционный экспериментатор стремился всеми силами избавиться. Кроме того, нелинейная система просто «обязана» хотя бы в некоторые моменты проявлять неоднозначное поведение.

Стремление биологов-экспериментаторов во что бы то ни стало добиться полной однозначности уже не раз приводило к насильственному «спрямлению» наблюдаемых событий и к игнорированию наиболее ценных результатов. Например, открытие концент-

рациональных автоколебаний в реакциях гликолиза было отсрочено тем, что экспериментаторы относили наблюдаемые ими отклонения от средних значений к ошибкам опыта и регистрировали только средние значения [271]. Еще более тяжелые наслоения оставили упорные поиски чистоты и однозначности в экспериментальной биологии развития, будь то проблема действия индукторов или влияния генов на морфогенез. В этих областях, если и удавалось достичь относительной однозначности связей между «причиной» и конечным эффектом, то лишь ценой произвольного игнорирования некоторых «неудобных» свойств последнего. Можно смело утверждать, что если результат экспериментального воздействия на развивающуюся систему исследован достаточно полно, он оказывается по своей сложности просто несопоставимым с начальным воздействием.

Между тем биологический эксперимент (как и наблюдение над естественным ходом событий) вполне может быть использован более гибко и непредвзято: для сознательного выявления неоднозначности, варибельности или, напротив, канализованности, а также несоразмерности конечных результатов экспериментальных воздействий самим воздействиям. При этом, конечно, несколько не снижаются требования к чистоте самой постановки опыта: вся зависящая от экспериментатора однозначность начальных условий должна быть соблюдена, но не следует «выбрасывать в корзину» ту неоднозначность конечного эффекта, которая и после этого может быть зафиксирована. Подобного рода эксперимент ставится не для отыскания уникальных, «специфических» причинных связей, которых, вернее всего, не существует, а для получения информации о внутренней динамической структуре живой системы, или, выражаясь языком синергетики, — о ее фазовом портрете. В связи с этим может оказаться, что природа самого экспериментального воздействия не играет принципиальной роли, выступая лишь как средство вскрытия этой внутренней динамической структуры.

В действительности эмбриологический эксперимент уже не раз использовался именно таким образом, хотя выявляемую при этом неоднозначность, а также многоуровневую структуру объекта стремились замолчать или задвинуть на задний план. Едва ли не самый важный пример — опыты по выявлению эмбриональных регуляций. Природа самого фактора нарушения целостности здесь почти не играет роли, а один из главных выводов — выявление широчайшей неоднозначности дальнейших судеб отдельных частей зародыша при значительно большей однозначности хода развития на уровне целого. В книге приводился и ряд других аналогичных примеров.

Поэтому мы склонны считать, что нелинейная идеология синергетики имеет прямое отношение к исследователям-биологам, даже если они и не хотят выходить за рамки чистой эмпирики. Эта идеология учит их не избегать, а, напротив, искать нелинейные эффекты и максимально точно и объективно их регистрировать.

Но это, конечно, лишь первый шаг, главные этапы «синергически ориентированного» исследования впереди. Обсудим их на схематизированном, но достаточно типичном примере. Предположим, что действие некоторого пространственно однородного фактора (инкубация в растворе какого-либо вещества) вызывает в биологическом объекте пространственно неоднородную реакцию — появление дифференцировки. Что делать с этим результатом? С точки зрения традиционной биологии единственно возможное объяснение состоит в том, что наш фактор выявил предсуществующую неоднородность. На констатации последней анализ явления, как правило, и заканчивается.

На самом деле, однако, это лишь простейшая из гипотез. Она, конечно, должна быть проверена, но даже если она оказалась правильной, то проблема этим не решается, а лишь сдвигается на более ранний этап развития. Рано или поздно (и очень часто на стадии не более ранней, чем непосредственно исследуемая) мы столкнемся с реальным возрастанием пространственной неоднородности в нашем объекте. Традиционная биология не знает, что делать с такими ситуациями, и старается их избежать или игнорировать.

Напротив, для синергетики, как мы теперь знаем, такая ситуация естественна и привычна. Она означает прежде всего, что в потенциальном рельефе исследуемого объекта имеется в данный момент развития более чем одно устойчивое состояние. Дальнейшее исследование может вестись в разных направлениях. Во-первых, можно заняться содержательным описанием выявленных устойчивых состояний и их сопоставлением с другими, уже известными. Такая работа может вестись как в чисто экспериментальном, так и в сравнительном плане, причем здесь открывается плодотворная область для сочетания того и другого подхода. Однако более глубокий анализ должен быть направлен на выявление факторов, формирующих этот потенциальный рельеф, т. е. параметров и динамических переменных, включая те возмущения последних, которые осуществляют реальную переброску определенных пространственно-временных «сечений» системы в определенные устойчивые состояния. Иными словами, необходимо создать хотя бы примерные, чисто качественные представления о многоуровневой динамической структуре развивающейся или стационарно функционирующей биологической системы. Подчеркнем, что весь этот важнейший этап работы выполняется средствами экспериментальной и описательной биологии; из синергетики заимствуется лишь система понятий, но не математический аппарат.

Только после создания такого качественного образа исследуемой системы можно перейти к построению ее более конкретной математической модели, доступной количественной проверке. Лишь здесь необходим, в полном объеме, соответствующий математический аппарат, который должен использоваться в теснейшем взаимодействии с биологическим экспериментом и наблюдением.

Остается еще один заслуживающий обсуждения вопрос, хотя

он относится скорее к будущему, чем к настоящему науки. Не приведет ли приветствуемое нами вторжение синергетики в биологию к тому, что последняя полностью утратит свою автономность и специфику, влившись в некую будущую общую науку о природе? Что было бы утрачено, если это действительно случится?

По этому поводу можно сказать следующее. Очень вероятно, а в перспективе даже несомненно, что сама синергетика под влиянием взаимодействия с биологией будет существенно дополнена и видоизменена во многом за счет своих наиболее «качественных» разделов. Можно, в частности, ожидать дальнейшего развития представлений об уровнях, видоизменения понятия параметра (сейчас излишне жесткого для биологических целей), расширения понятия устойчивости, чтобы описать, например, эквифинадность как результат комбинирования качественно различных процессов. Однако на вопрос можно взглянуть и с другой стороны, используя предложенное В. Н. Беклемишевым [272] разделение биологических знаний на номотетические и идеографические. К первым относятся общие законы, «обезличивающие» отдельные объекты, а ко вторым, напротив, сведения о специфических свойствах биологических объектов, будь то индивидуумы, виды или более широкие таксономические категории. Именно идеографическая компонента биологии могла бы понести наибольшие потери в ходе предполагаемого слияния наук. Это было бы действительно большой утратой, причем не только с познавательной, но и с более широкой гуманитарной точки зрения. В самом деле, можно думать, что именно неповторимость и незаменимость индивидуальных и биологических объектов явилась естественной основой врожденных эстетических и этических критериев человечества.

Но мы полагаем, что от синергетики такая опасность исходить не может. Ведь как раз согласно принципам синергетики история мира есть необратимая последовательность неповторимых и дискретных трансформаций одних устойчивых состояний в другие через промежуточные неустойчивые [16]. Мир, возникший и развившийся таким образом, — уникальный продукт своей истории: ни саму эту историю, ни порожденный ею сегодняшний состав и облик мира нельзя «вывести» из некоторых общих законов, его можно лишь выучить. Такой взгляд на мир должен способствовать не только сохранению, но и процветанию идеографической компоненты. Поэтому, каковы бы ни были контуры синтетической науки будущего, мы верим, что она, многократно увеличив степень нашего понимания живого, сохранит то ощущение его неповторимости, которое придавало прелесть классической биологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. — М.: Мир, 1979. — 512 с.
2. Эбелинг В. Образование структур при необратимых процессах. — М.: Мир, 1979. — 279 с.
3. Хакен К. Синергетика. — М.: Мир, 1980. — 404 с.
4. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. — М.: Наука, 1984. — 304 с.
5. Шубников А. В., Копчик В. А. Симметрия в науке и в искусстве. — М.: Наука, 1972. — 340 с.
6. Blum H. Biological Shape and Visual Science//J. Theor. Biol. — 1973. — Vol. 38. — P. 205—287.
7. Кант И. Сочинения: В 6 т. Т. 1. — М.: Мысль, 1963. — 544 с.
8. Curie P. De symmetrie dans les phenomenes physiques; symmetrie des champs electriques et magnetiques//J. Phys. Ser. 3. — 1894. — P. 393—427.
9. Дриш Г. Витализм, его история и система. — М.: Наука, 1915. — 279 с.
10. Белоусов Л. В. Введение в общую эмбриологию. — М.: Изд-во МГУ, 1980. — 210 с.
11. Светлов П. Г. Физиология (механика) развития. Т. 2. — Л.: Наука, 1978. — 264 с.
12. Hofferre J. Gewebeaffinitat, ein Mittel der embryonalen Formbildung//Arch. Exp. Zellforsch. — 1939. — Bd 23. — S. 169—209.
13. Майр Э. Популяция, виды и эволюция. — М.: Мир, 1974. — 184 с.
14. Завадовский М. М. Динамика развития организма. — М., 1931. — 475 с.
15. Кринский В. И., Жаботинский А. М. Автоволновые структуры и перспективы их исследования//Автоволновые процессы в системах с диффузией. — Горький (ротапринт ИПН АН СССР), 1981. — С. 6—32.
16. Prigogine I., Stengers I. La nouvelle alliance: metamorphose de la science. — Paris: Gallimard, 1980. — 302 p.
17. Васильев В. А., Романовский Ю. М., Чернавский Д. С. Элементы теории диссипативных структур: связь с проблемами структурообразования//Математическая биология развития. — М.: Наука, 1982. — С. 82—101.
18. Pate E., Othmer H. G. Application of a Model for Scaleinvariant Pattern Formation in Developing Systems//Differentiation. — 1984. — Vol. 28. — P. 1—8.
19. Weiss P. The Living Systems: Determinism Stratified//Beyond Reduccionism; New Perspectives in the Life Sciences/Ed. by A. Koestler, J. R. Smythies. — L., 1969. — P. 3—55.
20. Bunge M. The Metaphysics, Epistemology and Methodology of Levels//Hierarchical Structures/Ed. by L. L. White, A. G. Wilson and D. Wilson. — N. Y.: Elsevier Publ. Co., 1969. — P. 17—28.
21. Mesarovic M. D., Macko D. Foundations for a Scientific Theory of Hierarchical Systems//Hierarchical Structures/Ed. by L. L. Whyte, A. G. Wilson and D. Wilson. — N. Y.: Elsevier Publ. Co., 1969. — P. 29—50.
22. H. H. Pattee ed. Hierarchy Theory. — The Challenge of Complex Systems. — N. Y.; Brazilliers., 1973. — 156 p.
23. Goldschmidt R. Theoretical Genetics. — Berkeley; Los Angeles: Univ. of California Press, 1955. — 546 p.
24. Любищев А. А. О природе наследственных факторов//Изв. Биол. на-

- уч.-исслед. ин-та Пермского ун-та. — 1925. Т. 4. — Приложение 1. — С. 3—142.
25. Астауров Б. Л. Исследование наследственных нарушений билатеральной симметрии в связи с изменчивостью одинаковых структур в пределах организма//Наследственность и развитие/Сб. избр. работ Б. Л. Астаурова. — М.: Наука, 1974. — С. 54—110.
26. Волькенштейн М. В., Чернавский Д. С. Физические аспекты применения теории информации в биологии//Изв. АН СССР. Сер. биол. — 1979. — Вып. 4. — С. 531—547.
27. Wessells N. K. et al. Microfilaments in Cellular and Developmental Processes//Science. — 1971. — Vol. 171. — P. 135—143.
28. Васильев Ю. М., Гельфанд И. М. Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой. — М.: Наука, 1981. — 220 с.
29. Каппуччинелли П. Подвижность живых клеток. — М.: Мир, 1982. — 126 с.
30. Methods in Cell Biology. — Vol. 24//The Cytoskeleton. — Part A/Cytoskeletal proteins, isolation and characterization/Ed. L. Wilson. — N. Y.: Acad. Press, 1982. — Vol. 16. — 445 p.
31. The Cytoplasmic Matrix and the Integration of Cellular Functions//Proc. Conf. Fogarty Int. Center, Nat. Inst. of Health, 17—20 Oct. 1983. K. Porter Chairmen//J. Cell Biol. — 1984. — Vol. 99, N 1, Pt 2. — 248 p.
32. Tucker J. B. Review Article: Cytoskeletal Coordination and Intercellular Signalling During Metazoan Embryogenesis//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1981. — Vol. 65. — P. 1—25.
33. Белоусов Л. В., Лучинская Н. Н. Исследования эстафетных межклеточных взаимодействий в эксплантатах эмбриональных тканей//Цитология. — 1983. — Т. 25. — С. 939—944.
34. Гурвич А. Г. Теория биологического поля. — М., 1944. — 156 с.
35. Бауэр Э. С. Теоретическая биология. — Л., 1935. — 206 с.
36. Porter K. R., Tucker G. B. The Ground Substance of the Living Cell//Sci. Amer. — 1981. — Vol. 244. — P. 40—51.
37. Shimizu N., Obinata T. Presence of three actin types in skeletal muscle of chick embryos//Develop., Growth and Differ. — 1980. — Vol. 22. — P. 789—796.
38. Mescheryakov V., Filatova L. Decoration of muscle and nonmuscle actin filaments with cationized ferritin//Studia Biophys. — 1984. — Vol. 100. — P. 49—54.
39. Fleischner M., Wohlfarth-Bottermann K. E. Correlation between tension force generation, fibrillogenesis and ultrastructure of cytoplasmic actomyosin during isometric standarts//Cytobiologie. — 1975. — Vol. 10. — P. 339—365.
40. Cleveland D. W. Treadmilling of tubulin and actin//Cell. — 1982. — Vol. 28. — P. 689—691.
41. Small J. V., Rinnerthaler G., Hinssen H. Organization of actin meshworks in cultured cells: the leading edge//Organization of the Cytoplasm/Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol. — 1982. — Vol. 46, Pt 2. — P. 599—612.
42. Stossel T. P., Hartwig J. H., Yin H. L. Actin gelation and the structure and movement of cortical cytoplasm//Cytoskeletal Elements and Plasma Membrane Organization/Ed. G. Poste, G. L. Nicolson//Cell Surface Rev. — 1981. — Vol. 7. — P. 139—168.
43. Stossel T. P. et al. Actin gelation and the structure of cortical cytoplasm//Cold Spring Harb. Symp. — 1983. — Vol. 47. — P. 569—578.
44. Begg D. A., Rebbun L. J., Hyatt H. Structural organization of actin in the sea urchin egg cortex: microvillar elongation in the absence of actin filament bundle formation//J. Cell Biol. — 1982. — Vol. 93. — P. 24—32.
45. Naib-Majani W. et al. Immunocytochemistry of the acellular slime mold Physarum polycephalum. IV. Differentiation and dynamics of the polygonal actomyosin systems//Differentiation. — 1984. — Vol. 26. — P. 11—22.
46. Мещеряков В. Н., Филатова Л. Г. Контрактильные явления в модельной немышечной системе//Биофизика. — 1981. — Т. 26. — С. 1057—1062.

47. Shimizu H., Haken H. Co-operative Dynamics in Organelles//J. Theor. Biol. — 1983. — Vol. 104. — P. 261—273.
48. Воробьев В. И. Механохимические принципы авторегуляции в клетках//Тр. МОИП. — 1968. — Т. 28. — С. 26—32.
49. Sheetz M. P. Translation of structures by myosin//J. Cell Biol. — 1984. — Vol. 97, Pt 2. — P. 4a.
50. Najb-Majani W., Stockem W., Wohlfarth-Bottermann K. E. Immunocytochemistry of the acellular slime mold Physarum polycephalum. II. Spatial organization of cytoplasmic actin//Europ. J. Cell Biol. — 1982. — Vol. 28. — P. 103—114.
51. Taylor D. L., Blinks J. R., Reynolds G. Contractile basis of amoeboid movement. VIII. Aequorin luminescence during amoeboid movement, endocytosis and capping//J. Cell Biol. — 1980. — Vol. 86. — P. 599—607.
52. Tilney L. G., Tilney M. S. Observations on how actin filaments become organized in cells//J. Cell Biol. — 1984. — Vol. 99, Pt 2. — P. 76—82.
53. Vorobjev I. A., Chentzov Yu. On dynamics of reconstitution of microtubules around the cell center after cooling//Europ. J. Cell Biol. — 1983. — Vol. 30. — P. 149, 153.
54. Rebhun L. I. Polarized intracellular particle transport: Saltatory movements and cytoplasmic streaming//Intern. Rev. Cytol. — 1972. — Vol. 32. — P. 93—139.
55. Afzelius B. A. A human syndrome caused by immotile cilia//Science. — 1976. — Vol. 193. — P. 317—319.
56. Geiger B. et al. The dynamics of cytoskeletal organization in areas of cell contact//Cell and Muscle Motility. — 1984. — Vol. 5. — P. 195—234.
57. Ченцов Ю. С. Общая цитология. — М.: Изд-во МГУ, 1984. — 350 с.
58. Carraway K. L. et al. Evidence for a direct plasma membrane-microfilament interaction in ascites tumor cell microvilli//J. Cell Biol. — 1984. — Vol. 99, Pt 2. — P. 112a.
59. Petris de S. Concanavalin A receptors, immunoglobuline and θ antigen of the lymphocyte surface//J. Cell Biol. — 1975. — Vol. 65. — P. 123—146.
60. Hewitt J. A. Surf-riding model for cell capping//J. Theor. Biol. — 1979. — Vol. 80. — P. 115—127.
61. Poste G., Papahadjopoulos D., Nicolson G. L. Local anesthetics affect transmembrane cytoskeletal control of mobility and distribution of cell surface receptors//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1975. — Vol. 72. — P. 4430—4434.
62. Letourneau P. C. Inhibition of intercellular adhesion by ConA is associated with ConA-mediated redistribution of surface receptors//J. Cell Biol. — 1979. — Vol. 80. — P. 128—140.
63. Berlin R. D., Oliver J. M. The movement of bound ligands over cell surfaces//J. Theor. Biol. — 1982. — Vol. 99. — P. 69—80.
64. Koppel D. E. Fluorescence techniques for the study of biological motion//Appl. Laser Light Scatter. Study Biol. Motion. Proc. NATO Adv. Study Inst., Maratea, 20 June — 3 July 1982. — N. Y.; L., 1983. — P. 245—273.
65. Edelman G. M. et al. Receptors specificity and mitogenesis in lymphocyte populations//The Cell Surface in Development/A. Moscona ed. — N. Y.; L.: Acad. Press, 1974. — P. 141—164.
66. Edelman M. G. Surface modulation in cell recognition and cell growth//Science. — 1976. — Vol. 192. — P. 218 p.
67. Toh B. H., Hard G. C. Actin co-caps with ConA receptors//Nature. — 1977. — Vol. 269. — P. 695—696.
68. Jaffe L. F. The role of ion currents in establishing developmental gradients//Intern. Cell Biol./Ed. H. G. Schweiger. — 1981. — P. 505—511.
69. Poo M. m. In situ electrophoresis of membrane components//Ann. Rev. Biophys. Bioeng. — 1981. — Vol. 10. — P. 245—276.
70. Stern C. D., MacKenzie D. O. Sodium transport and the control of epiblast polarity in the early chick embryo//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1983. — Vol. 77. — P. 73—98.
71. Poo M. m., Robinson K. R. Electrophoresis of ConA receptors along embryonic muscle cell membrane//Nature. — 1977. — Vol. 265. — P. 602—605.
72. Poo M. m., Poo W.-J. H., Lam J. W. Lateral electrophoresis and dif-

- fusion of ConA receptors in the membrane of embryonic muscle cell//*J. Cell Biol.* — 1978. — Vol. 76. — P. 483—502.
73. Jaffe L. F., Nuccitelli R. Electrical controls of development//*Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* — 1977. — Vol. 6. — P. 445—476.
74. Jaffe L. F. Control of development by ionic currents. Membrane transduction mechanisms. — N. Y.: Raven Press, 1979. — P. 119—231.
75. Jaffe L. F., Stern C. D. Strong electrical currents leave the primitive streak of chick embryos//*Science.* — 1979. — Vol. 206. — P. 569—571.
76. Nuccitelli R., Erickson C. A. Embryonic cell motility can be guided by physiological electric fields//*Exp. Cell Res.* — 1983. — Vol. 147. — P. 195—201.
77. Luthor P. W., Peng H. B., Jung-Ching Lin J. Changes in cell shape and actin distribution induced by constant electric fields//*Nature.* — 1983. — Vol. 303. — P. 61—64.
78. Heuser J. Three-dimensional visualization of coated vesicle formation in fibroblasts//*J. Cell Biol.* — 1980. — Vol. 84. — P. 560—583.
79. Steinman R. M. et al. Endocytosis and recycling of plasma membrane//*J. Cell Biol.* — 1983. — Vol. 96. — P. 1—27.
80. Willingham M. C., Pastan I. Endocytosis and exocytosis: current concepts of vesicle traffic in animal cells//*Intern. Rev. Cytol./Ed. Orlando et al.* — 1984. — Vol. 92. — P. 51—92.
- 80a. Holstein T., Tardent P. An ultrahigh-speed analysis of exocytosis: nematocyst discharge//*Science.* — 1984. — Vol. 223, N 4638. — P. 830—833.
81. Brewer G. J. Exocytosis and directed movement of cytoplasmic vesicles towards the plasma membrane//*J. Theor. Biol.* — 1980. — Vol. 85. — P. 75—82.
82. Мешеряков В. Н., Завалишина Л. Э., Белоусов Л. В. О возможном участии рибосом в сократительной функции микрофиламентов при морфогенетических процессах//*Онтогенез.* — 1982. — Т. 13. — С. 461—468.
83. Van Rossum G. D. V., Russo M. A. Requirement of Cl⁻ and Na⁺ for the ouabain-resistant control of cell volume in slices of rat liver//*J. Membr. Biol.* — 1984. — Vol. 77. — P. 63—76.
84. Cande W. Z. Regulation of fibroblast movement in permeabilized cells//*J. Cell. Biol.* — 1984. — Vol. 97, N 5, Pt. 2. — P. 5a.
85. Cheney C. M., Lash J. W. Diversification within embryonic chick somites: differential response to notochord//*Develop. Biol.* — 1981. — Vol. 81. — P. 288—298.
86. Ekblom P., Saxen L., Timpl R. The extracellular matrix and kidney differentiation//*Membranes in growth and development/Ed. A. R. Liss.* — N. Y.: Acad. Press, 1982. — P. 429—442.
87. Grunz H., Staubach J. Changes of the cell surface charge of amphibian ectoderm after induction//*W. Roux'Arch. Develop. Biol.* — 1979. — Vol. 186. — P. 77—80.
88. Белоусов Л. В., Петров К. В. Роль межклеточных взаимодействий в дифференцировке индуцированных тканей зародышей амфибий//*Онтогенез.* — 1983. — Т. 14. — С. 21—29.
89. Hynes R. O., Destree A. T., Wagner S. S. Relationships between microfilaments, cell-substratum adhesion and fibronectin//*Cold Spring Harb. Symp.* — 1981. — Vol. 46. — P. 659—670.
90. Harris A. K., Stopak D., Wild P. Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis//*Nature.* — 1981. — Vol. 290. — P. 249—251.
91. Gibbins J. R. Effects of 2-deoxyglucose on epithelial motility and cytoplasmic ground substance//*Europ. J. Cell Biol.* — 1980. — Vol. 22. — 353 p.
92. Masters C. Interactions between glycolytic enzymes and components of the cytomatrix//*J. Cell Biol.* — 1984. — Vol. 99, N 1, Pt 2. — P. 222—225.
93. Maro B., Bornens M. Reorganization of HeLa cell cytoskeleton induced by an uncoupler of oxidative phosphorylation//*Nature.* — 1982. — Vol. 295. — P. 334—336.
94. Nielsen P., Goelz S., Trachsel H. The role of the cytoskeleton in eukaryotic protein synthesis//*Cell Biol. Intern. Repots.* — 1983. — Vol. 7. — P. 245—254.

95. Howe J. G., Hershey J. W. B. Translation initiation factor and ribosome association with the cytoskeletal framework fraction from HeLa cells//Cell. — 1984. — Vol. 37. — P. 85—93.
96. Toh B. H. et al. Association of mitochondria with intermediate filaments and polyribosome with cytoplasmic actin//Europ. J. Cell Biol. — 1980. — Vol. 22. — P. 216.
97. Завалишина Л. Э., Белоусов Л. В., Остроумова Т. В. Связь между контактной поляризацией эмбриональных клеток амфибий и интенсивностью белкового синтеза//Онтогенез. — 1980. — Т. 11. — С. 492—499.
98. Allan M., Harrison P. Co-expression of differentiation markers in hybrids between friend cells and lymphoid cells and the influence of the cell shape//Cell. — 1980. — Vol. 19. — 437 p.
99. Ben Ze'ev A., Farmer A., Penman Sh. Protein synthesis requires cell-surface contact while nuclear events respond to cell shape in anchorage-dependent fibroblasts//Cell. — 1980. — Vol. 21. — 365 p.
100. Werb Z. Role of cell shape in the expression of tropoelastin and procollagen genes in smooth muscle//J. Cell. Biol. — 1981. — Vol. 91. — 155a p.
101. Zanetti N. C., Solursh M. Induction of chondrogenesis in limb mesenchymal cultures by disruption of the actin cytoskeleton//J. Cell Biol. — 1984. — Vol. 99. — P. 115—124.
102. Hauptle M. T. et al. Effect of cell shape change on the function and differentiation of rabbit mammary cells in culture//J. Cell Biol. — 1983. — Vol. 96. — P. 1425—1434.
103. Penman S. et al. Cytoplasmic and nuclear architecture in cells and tissue: form, functions and mode of assembly//Cold Spring Harb. Symp. — 1983. — Vol. 46. — P. 1013—1028.
104. Brunette D. M. Mechanical stretching increases the number of epithelial cells synthesizing DNA in culture//J. Cell Sci. — 1984. — Vol. 69. — P. 35—45.
105. Волков Е. И., Мустафин А. Т. Проблема вариабельности клеточного цикла//Успехи соврем. биол. — 1985. — Т. 99. — С. 52—66.
106. Moscona A. A. Surface specification of embryonic cells: lectin receptors, cell recognition and specific cell ligands//The Cell Surface in Development/Ed. A. A. Moscona. J. Wiley. — N. Y.; L., 1974. — P. 67—100.
107. Gleiberman A. S. et al. Alpha-fetoprotein synthesis in relation to structural peculiarities in postnatal and regenerating mouse liver//Intern. J. Cancer. — 1983. — Vol. 32. — P. 85—92.
108. Bissell M. J., Hall H. G., Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression//J. Theor. Biol. — 1982. — Vol. 99. — P. 31—68.
109. Stanisstreet M., Jumah H. Calcium, microfilaments and morphogenesis//Life Sci. — 1983. — Vol. 33. — P. 1433—1441.
110. Gleisch G. Cell aggregation and differentiation in Dictyostelium//Curr. Topics Develop. Biol. — 1968. — Vol. 3. — P. 157—197.
111. Durston A., Vork F. A kinematic study of the development of vitally stained Dictyostelium discoideum//J. Cell Sci. — 1979. — Vol. 36. — P. 261—279.
112. Теплов В. А. и др. Автоволновые механизмы внутриклеточной подвижности//Автоволновые процессы в системах с диффузией. — Горький (ротапринт ИПН АН СССР), 1981. — С. 190—201.
113. Merriam R. W., Sauterer R. A. Localization of a pigmentcontaining structure near the surface of Xenopus eggs which contracts in response to calcium//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1983. — Vol. 76. — P. 51—65.
114. Robertson A. Waves propagated during vertebrate development: observations and comments//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1979. — Vol. 50. — P. 155—167.
115. Лабас Ю. А., Белоусов Л. В., Баденко Л. А., Летунов В. Н. О пульсирующем росте у многоклеточных организмов//Докл. АН СССР. — 1981. — Т. 257. — С. 1247—1250.
116. Stern C. D., Goodwin B. C. Waves and periodic events during primitive streak formation in the chick//J. Embryol. Exp. Morph. — 1977. — Vol. 41. — P. 15—22.
117. Belousov L. V. Growth and morphogenesis of some marine Hydrozoa

according to histological data and timelapse studies//Publ. Seto Marine Biol. Lab. — 1973. — Vol. 20. — P. 315—366.

118. Belousov L. V., Badenko L. A., Labas Ju. A. Growth, rhythms and species-specific shape in Thecapora hydroids//Developmental and Cellular Biology of Coelenterates/Ed. P. Tardent, R. Tardent...Elsevier/North Holland Biomedical Press. — Amsterdam; N. Y.; Oxford, 1980. — P. 175—178.

119. Зарайский А. Г., Белоусов Л. В., Лабас Ю. А., Баденко Л. А. Исследования клеточных механизмов ростовых пульсаций у гидродных полипов//Онтогенез. — 1984. — Т. 15. — С. 163—170.

120. Dugham A. C. H. A unified theory of the control of actin and myosin in nonmuscle movements//Cell. — 1974. — Vol. 2. — P. 123—136.

121. Stern C. D. A Simple model for early morphogenesis//J. Theor. Biol. — 1984. — Vol. 107. — P. 229—242.

122. Odell G. M. et al. The mechanical basis of morphogenesis. I. Epithelial folding and invagination//Develop. Biol. — 1981. — Vol. 85. — P. 446—462.

123. Лабас Ю. А., Белоусов Л. В., Казакова Н. И., Баденко Л. А. Реакция на внешние электрические поля как показатель связи между клеточной и организменной полярностью у гидродных полипов//Онтогенез. — 1987. — Т. 18, № 2.

124. Белоусов Л. В. Формирование и клеточная структура линий натяжения в осевых зачатках зародышей амфибий//Онтогенез. — 1978. — Т. 9. — С. 124—130.

125. Петров К. В., Белоусов Л. В. Кинетика контактной поляризации клеток в индуцированных тканях зародышей амфибий//Онтогенез. — 1984. — Т. 15. — С. 643—648.

126. Белинцев Б. Н., Белоусов Л. В., Зарайский А. Г. Модель эпителиальных морфогенезов на основе упругих сил и контактной поляризации клеток//Онтогенез. — 1985. — Т. 16. — С. 5—14.

127. Белинцев Б. Н., Белоусов Л. В., Зарайский А. Г. Модель эпителиальных морфогенезов на основе упругих сил и контактной поляризации клеток. Сообщение II. Биологические следствия//Онтогенез. — 1985. — Т. 16. — С. 437—449.

128. Белоусов Л. В., Богдановский С. Б. Клеточные механизмы эмбриональных регуляций у морских ежей//Онтогенез. — 1980. — Т. 11. — С. 467—475.

129. Middleton C. A. The effects of cell-cell contact on the spreading of pigmented retina epithelial cells in culture//Exp. Cell Res. — 1977. — Vol. 109. — P. 349—359.

130. Johnson M. H. Membrane events associated with the generation of a blastocyst//Intern. Rev. Cytol. — 1981. — Suppl. 12. — P. 1—37.

131. Johnson M. H., Maro B. The distribution of cytoplasmic actin in mouse 8-cell blastomeres//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1984. — Vol. 82. — P. 97—117.

132. Oster G. F. On the crawling of cells//J. Embryol. Exp. Morph. — 1984. — Vol. 83 (Supplement). — P. 329—364.

133. Меликянц А. Г. Межклеточные контакты эпителия//Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Биофизика. — 1985. — Т. 16. — С. 1—178.

134. Odell G. M. A mathematically modelled cytogel cortex exhibits periodic Ca^{++} -modulated contraction cycles seen in Physarum shuttle streaming//J. Embryol. Exp. Morph. — 1984. — Vol. 83 (Supplement). — P. 261—287.

135. Наумиди И. И., Туровецкий В. Б., Мещеряков В. Н., Белоусов Л. В. Субклеточные перестройки и содержание актина в осевой мезодерме куриного зародыша//Изв. АН СССР. — Сер. биол. — 1985. — № 8. — С. 1125—1129.

136. Shizuo Ito, Kazufumi Takamune. Early genesis of slow action potentials in co-cultured ectodermal cells of different ages//Zool. Sci. — 1984. — Vol. 1. — P. 273—280.

137. Trinkaus J. P. Mediation of cell surface behavior by intercellular contacts//Zoon. — 1978. — Vol. 6. — P. 51—63.

138. Gurwitsch A. G. Der Vererbungsmechanismus der Form//Arch. Entw.-mech. der Organismen. — 1914. — Bd 39. — S. 516—577.

139. Белоусов Л. В., Дорфман Я. Г., Черданцев В. Г. Быстрые

- изменения формы и клеточной архитектуры изолированных фрагментов эмбриональных тканей амфибий как экспериментальная модель морфогенеза//Онтогенез. — 1974. — Т. 5. — С. 323—333.
140. Belousov L. V., Dorfman Ja. G., Cherdantzev V. G. Mechanical stresses and morphological patterns in amphibian embryos//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1975. — Vol. 54. — P. 553—574.
- 140a. Белоусов Л. В. Проблемы эмбрионального морфогенеза//Математическая биология развития/Ред. А. И. Зотин, Е. В. Преснов. — М.: Наука, 1982. — С. 102—111.
141. Spiegel M., Spiegel E. S. The reaggregation of dissociated embryonic sea urchin cells//Amer. Zool. — 1975. — Vol. 15. — P. 583—606.
142. Гурвич А. Г. Избранные труды. — М.: Медицина, 1977. — 351 с.
143. Child C. M. Patterns and Problems of Development. — Chicago: Univ. of Chicago Press, 1941. — 811 p.
144. Huxley J. Problems of Relative Growth. — L.: Methuen and Co, 1932.— 276 p.
145. Wolpert L. Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation//J. Theor. Biol. — 1969. — Vol. 25. — P. 1—47.
146. Wolpert L. Positional information and pattern formation//Curr. Topics Develop. Biol. — 1971. — Vol. 6. — P. 183—224.
147. Уоддингтон К. Х. Организаторы и гены. — М., 1947.
148. Waddington C. H. The Strategy of the Genes. — L.: Allen and Unwin, 1957. — 262 p.
149. Meinhardt H. Models of Biological Pattern Formation. — N. Y.; L.: Acad. Press, 1982. — 230 p.
150. Schaller H. Ch., Bodenmuller H. Isolation and amino acid sequence of a morphogenetic peptide from hydra//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 7000—7004.
151. Schmidt T., Grimmelikhuijzen C. J. P., Schaller H. C. Morphogenetic Substances in Hydra//Developmental and Cellular Biology of Coelenterates/P. Tardent, R. Tardent eds. — Amsterdam; N. Y.; Oxford, 1980. — P. 395—400.
152. Young D. A. On the diffusion theory of phyllotaxis//J. Theor. Biol. — 1978. — Vol. 71. — P. 421—432.
153. Thompson D'A. W. On Growth and Form. — Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1942. — 1116 p.
154. Мартынов Л. А. Роль макроскопических процессов в формообразовании//Математическая биология развития/Ред. А. И. Зотин и Е. В. Преснов.— М.: Наука, 1982. — С. 135—154.
155. Регирер С. А., Штейн А. А. Механические аспекты процессов роста, развития и перестройки биологических тканей//Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. «Комплексные и специальные разделы механики». — 1985. — Т. 1. — С. 3—142.
156. Коломыцев Г. Г. Напряжение тканей в стебле двудольного растения//Бот. журн. — 1969. — Т. 54. — С. 1254—1269.
157. Oster G. F., Murray J. D., Harris A. K. Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1983. — Vol. 78. — P. 83—125.
158. Harris A. K., Stopak D., Warner P. Generation of spatially periodic patterns by a mechanical instability: a mechanical alternative to the Turing model//J. Embryol. Exp. Morph. — 1984. — Vol. 80. — P. 1—20.
159. Айзенштадт Т. Б. Рост ооцитов и вителлогенез//Современные проблемы оогенеза/Отв. ред. Т. А. Деллаф. — М.: Наука, 1977. — С. 5—50.
160. Исаева В. В. О морфогенетической роли кортикального цитоскелета и плазматической мембраны яйцеклетки//Цитология. — 1984. — Т. 26. — С. 5—13.
161. Vacquier V. D. Dynamic changes of the egg cortex//Develop. Biol. — 1981. — Vol. 84. — P. 1—26.
162. Dohmen M. R., van der Mey J. C. A. Local surface differentiations at the vegetal pole of the eggs of Nassarius reticulatus, Buccinum undatum and Crepidula fornicata (Gastropoda, Prosobranchia)//Develop. Biol. — 1977. — Vol. 61. — P. 104—113.

163. Dohmen M. R., Verdonk N. H. The structure of a morphogenetic cytoplasm, present in the polar lobe of *Bithynia tentaculata* (Gastropoda, Prosobranchia)//*J. Embryol. Exp. Morphol.* — 1974. — Vol. 31. — P. 423—433.

164. Bluemink J. G., Tertoolen L. G. J. The plasma-membrane IMP pattern as related to animal/vegetal polarity in the amphibian egg//*Develop. Biol.* — 1978. — Vol. 62. — P. 334—343.

165. Dictus W. J. A. G. et al. Lateral mobility of plasma membrane lipids in *Xenopus* eggs: regional differences related to animal/vegetal polarity become extreme upon fertilization//*Develop. Biol.* — 1984. — Vol. 101. — P. 201—211.

166. Shimizu T. Dynamics of the actin microfilament system in the *Tubifex* egg during ooplasmic segregation//*Develop. Biol.* — 1984. — Vol. 106. — P. 414—426.

167. Jeffery W. R. and Meier St. Ooplasmic segregation of the myoplasmic actin network in stratified ascidian eggs//*W. Roux'Arch. Develop. Biol.* — 1984. — Vol. 193. — P. 257—262.

168. Jeffery W. R. Calcium ionophore polarizes ooplasmic segregation in ascidian eggs//*Science.* — 1982. — Vol. 216. — P. 545—547.

169. Guerrier P. Origine et stabilité de la polarité animale-vegetative chez quelques Spiralia//*Ann. Embryol. Morphogen.* — 1968. — Vol. 1. — P. 119—139.

170. Мешеряков В. Н., Белоусов Л. В. Пространственная организация дробления//Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. «Морфология человека и животных. Антропология». — 1978. — Т. 8. — 100 с.

171. Guerrier P. Les facteurs de polarization dans les premiers stades du developpement chez *Parascaris equorum*//*J. Embryol. Exp. Morphol.* — 1967. — Vol. 18. — P. 121—142.

172. Freeman G. The establishment of the oral—aboral axis in the Ctenophore embryo//*J. Embryol. Exp. Morphol.* — 1977. — Vol. 42. — P. 237—260.

173. Freeman G. The role of polarity in the development of the Hydrozoan planula larva//*W. Roux'arch. Develop. Biol.* — 1981. — Vol. 190. — P. 168—184.

174. Jaffe L. F. Localization in the developing *Fucus* egg and the general role of localizing currents//*Advan. Morphogen.* — 1968. — Vol. 7. — P. 295—328.

175. Белоусов Л. В. Проблема эмбрионального формообразования. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1971. — 174 с.

176. Render J. A., Guerrier P. Size regulation and morphogenetic localization in the *Dentalium* polar lobe//*J. Exp. Zool.* — 1984. — Vol. 232. — P. 79—86.

177. Larter R., Ortoleva P. A study of instability to electrical symmetry breaking in unicellular systems//*J. Theor. Biol.* — 1982. — Vol. 96. — P. 175—200.

177a. Преснов Е. В., Исаева В. В. Перестройки топологии при морфогенезе. — М.: Наука, 1985. — 192 с.

178. Klag I. I., Ubbels G. A. Regional morphological and cytochemical differentiation in the fertilized egg of *Discoglossus pictus* (Anura)//*Differentiation.* — 1975. — Vol. 3. — P. 15—20.

179. Ubbels G. A. et al. Evidence for a functional role of the cytoskeleton in determination of the dorsoventral axis in *Xenopus laevis* eggs//*J. Embryol. Exp. Morphol.* — 1983. — Vol. 77. — P. 15—37.

180. Gerhart J. C. et al. Localization and induction in early development of *Xenopus*//*Phil. Trans. R. Soc. London.* — Ser. B. — 1984. — Vol. 307. — P. 319—330.

180a. Черданцева Е. В., Черданцев В. Г. Детерминация дорсовентральной полярности у зародышей костистой рыбы *Brachydanio rerio* (Teleostei)//*Онтогенез.* — 1985. — Т. 16. — С. 270—280.

181. Детлаф Т. А. Становление организации зрелого яйца у амфибий и рыб на заключительных стадиях оогенеза, в период созревания//Современные проблемы оогенеза/Отв. ред. Т. А. Детлаф. — М.: Наука, 1977. — С. 99—144.

182. Ротт Н. Н. Клеточные деления в прегастрюляционный период развития/Онтогенез. — 1980. — Т. 11. — С. 3—23.

183. Нейфах А. А., Тимофеева М. Я. Проблемы регуляции в молекулярной биологии развития. — М.: Наука, 1978. — 336 с.

184. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул. — М.: Мир, 1982. — 270 с.
185. Детлаф Т. А., Детлаф А. А. О безразмерных характеристиках продолжительности развития в эмбриологии//Докл. АН СССР. — 1960. — Т. 134. — С. 199—202.
186. Takeuchi T., Kubota H. Y. Structural basis of the activation wave in the egg of *X. laevis*//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1984. — Vol. 81. — P. 1—16.
187. Shinagawa A. Localization of the factors producing the periodic activities responsible for synchronous cleavage in *Xenopus* embryos//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1985. — Vol. 85. — P. 33—46.
188. Satoh N. Timing mechanisms in early embryonic development//Differentiation. — 1982. — Vol. 22. — P. 156—163.
189. Yoneda M., Schroeder Th. Cell cycle timing in colchicine treated sea urchin eggs: persistent coordination between the nuclear cycles and the rhythm of cortical stiffness//J. Exp. Zool. — 1984. — Vol. 231. — P. 367—378.
190. Божкова В. П. и др. Межклеточные взаимодействия у ранних зародышей морских ежей. IV. Ориентация плоскостей деления бластомеров как фактор образования микромеров//Онтогенез. — 1982. — Т. 13. — С. 596—604.
191. Шмуклер Ю. Б. и др. Межклеточные взаимодействия у ранних зародышей морских ежей. I. Существование различных типов делений дробления зародышей половинного размера морских ежей//Онтогенез. — 1981. — Т. 12. — С. 197—201.
192. Freeman G. The role of asters in the localization of the factors that specify the apical tuft and the gut of the Nemertine *Cerebratulus lacteus*//J. Exp. Zool. — 1978. — Vol. 206. — P. 81—108.
193. Arnolds W. J. A., van den Biggelaar J. A. M., Verdonk N. H. Spatial aspects of cell interactions involved in the determination of dorsoventral polarity in equally cleaving Gastropods and regulative abilities of their embryos, as studied by micromere deletions in *Lymnaea* and *Patella*//W. Roux Arch. Develop. Biol. — 1983. — Vol. 192. — P. 75—85.
194. Verdonk N. H. The determination of bilateral symmetry in the head region of *Lymnaea stagnalis*//Acta Embryol. Morphol. Experimentalis. — 1968. — Vol. 10. — P. 211—227.
195. Ротт Н. Н., Бернташвили Д. Р. Изменение содержания калия и натрия в раннем эмбриогенезе аксолотля//Онтогенез. — 1975. — Т. 6. — С. 93—95.
196. Kostellow A. B., Morrill G. A. Intracellular sodium ion concentration changes in the early amphibian embryo and the influence on nuclear metabolism//Exp. Cell Res. — 1968. — Vol. 50. — P. 639—694.
197. Nakatsuji N., Johnson K. E. Experimental manipulation of a contact guidance system in amphibian gastrulation by mechanical tension//Nature. — 1984. — Vol. 307. — P. 453—455.
198. Gadenne M. et al. Increased rate of capping of ConA receptors during early *Xenopus* development is related to changes in protein and lipid mobility//Develop. Biol. — 1984. — Vol. 104. — P. 461—468.
199. Gustafson T., Wolpert L. Cellular movements and contacts in sea urchin morphogenesis//Biol. Rev. — 1967. — Vol. 42. — P. 442—498.
200. Keller R. E. An experimental analysis of the role of bottle cells and the deep marginal zone in gastrulation of *Xenopus laevis*//J. Exp. Zool. — 1981. — Vol. 216. — P. 81—101.
201. Лакирев А. В., Белоусов Л. В. Компьютерное моделирование морфогенеза зародышей амфибий на основе полей механических натяжений//Онтогенез. — 1986. — Т. 17. — С. 636—647.
202. Дорфман Я. Г., Черданцев В. Г. Структура морфогенетических движений гаструляции у бесхвостых амфибий//Онтогенез. — 1977. — Т. 8. — С. 238—262.
203. Keller R. E. Time-lapse cinematographic analysis of superficial cell behavior during and prior to gastrulation in *Xenopus laevis*//J. Morphol. — 1978. — Vol. 157. — P. 223—248.
- 203а. Gurdon J. B. et al. Activation of muscle-specific actin genes in *Xe-*

nopus development by an induction between animal and vegetal cells of a blastula//Cell. — 1985. — Vol. 41. — P. 913—922.

204. Kaneda T. Studies on the formation and state of determination of the trunk organizer in the newt *Cynops pyrrhogaster*. III. Tangential induction in the dorsal marginal zone//Develop., Growth and Differ. — 1981. — Vol. 23. — P. 553—564.

205. Kaneda T., Suzuki A. S. Studies on the formation and state of determination of the trunk organizer in the newt, *Cynops pyrrhogaster*. IV. The association of the neural-inducing activity with the mesodermalization of the trunk organizer//W. Roux'Arch. Develop. Biol. — 1983. — Vol. 192. — P. 8—12.

206. Jacobson A. G. Some forces that shape the nervous system//Zoon. — 1978. — Vol. 6. — P. 13—21.

207. Белоусов Л. В. Опыты по изменению полей натяжений осевых зачатков зародышей амфибий//Онтогенез. — 1979. — Т. 10. — С. 120—129.

208. Beloussov L. V. The role of the tensile fields and contact cell polarization in the morphogenesis of amphibian axial rudiments//W. Roux'Arch. Develop. Biol. — 1980. — Vol. 188. — P. 1—7.

209. Черданцев В. Г. Пространственные развертки морфогенетических движений как элементы ротового поля бесхвостых амфибий//Онтогенез. — 1977. — Т. 8. — С. 335—360.

210. Holtfreter J. Differenzierungspotenzen isolierter Teile der Urodelen-gastrula//W. Roux'Arch. Entw.-Mech. — 1938. — Bd 138. — S. 657—738.

211. Grunz H. Differentiation of the four animal and the four vegetal blastomeres of the eight-cell stage of *Triturus alpestris*//W. Roux'Arch. Develop. Biol. — 1977. — Vol. 181. — P. 267—277.

212. Саксен Л., Тойвонен С. Первичная эмбриональная индукция. — М.: ИЛ, 1963. — 344 с.

212a. Lopashov G. V. Induced and spontaneous transdifferentiation and their relation to induction in development//Developmental Biology. An Afro-Asian Perspective/S. C. Goel and R. Bellairs eds. — 1983. — P. 87—96.

213. Spemann H. Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. — Jena: Fisher, 1936. — 296 s.

214. Саксен Л., Каркинен-Яскелайнен М. Морфологические клеточные взаимодействия//Онтогенез. — 1980. — Т. 116. — С. 451—466.

215. Полежаев Л. В. Основы механики развития позвоночных. — М.; Л., 1945. — 290 с.

216. Белоусов Л. В. О механизме образования дополнительной конечности у хвостатых амфибий//Науч. докл. высш. школы. Сер. биол. — 1959. — № 3. — С. 79—85.

217. Spooner B. S., Faubion J. M. Collagen involvement in branching morphogenesis of embryonic lung and salivary gland//Develop. Biol. — 1980. — Vol. 77. — P. 84—102.

218. Дьюкар Э. Клеточные взаимодействия в развитии животных. — М.: Мир, 1978. — 330 с.

219. Beloussov L. V. et al. Cell movements in morphogenesis of hydroid polypes//J. Embryol. exp. Morphol. — 1972. — Vol. 27. — P. 317—337.

220. Савельев С. В. Некоторые аспекты формообразования мозга амфибий//Онтогенез. — 1985. — Т. 16. — С. 620—627.

221. Строева О. Г. Морфогенез и врожденные аномалии глаза млекопитающих. — М.: Наука, 1971. — 242 с.

222. Desmond M. E., Jacobson A. G. Embryonic brain enlargement requires cerebrospinal fluid pressure//Develop. Biol. — 1977. — Vol. 57. — P. 188—198.

223. Manasek F. J., Burnside M. B., Waterman R. E. Myocardial cell shape change as a mechanism of embryonic heart looping//Develop. Biol. — 1972. — Vol. 29. — P. 349—371.

224. Struhl G. A universal genetic key to body plan?//Nature. — 1984. — Vol. 310. — P. 10—11.

225. Hafen E., Kuroiwa A., Gehring W. J. Spatial distribution of transcripts from the segmentation gene *ushi tarazu* during drosophila embryonic development//Cell. — 1984. — Vol. 37. — P. 833—841.

226. Beloussov L. V., Naumidi I. I. Cell contacts and rearrangements

preceding somitogenesis in chick embryo//Cell Diff. — 1983. — Vol. 12. — P. 191—204.

227. Stern C. D., Bellairs R. Mitotic activity during somite formation in the early chick embryo//Anatomy and Embryol. — 1984. — Vol. 169. — P. 97—102.

228. Наумиди И. И., Белоусов Л. В. Сократимость и эпителизация в осевой мезодерме куриного зародыша//Онтогенез. — 1977. — Т. 8. — С. 517—520.

229. Lipton B. H., Jacobson A. G. Experimental analysis of the mechanisms of somite morphogenesis//Develop. Biol. — 1974. — Vol. 38. — P. 91—103.

230. Elsdale T., Pearson M., Whitehead M. Abnormalities in somite segmentation following heat shock to *Xenopus* embryos//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1976. — Vol. 35. — P. 625—635.

231. Наумиди И. И., Белоусов Л. В. О клеточных механизмах определения длины сомита у птиц//Онтогенез. — 1981. — Т. 12. — С. 154—160.

232. Meier S. Somite formation and its relationship to metamerism patterning of the mesoderm//Cell Diff. — 1984. — Vol. 14. — P. 235—243.

233. Young B. W., Malacinski G. M. Comparative analysis of amphibian somite morphogenesis: cell rearrangement patterns during rosette formation and myoblast fusion//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1981. — Vol. 66. — P. 1—26.

234. Cooke J. Control of somite number during morphogenesis of a vertebrate, *Xenopus laevis*//Nature. — 1975. — Vol. 254. — P. 196—199.

235. Белоусов Л. В., Иванов Е. А. Взаимодействия и регуляции при сегментации мезодермы у зародышей амфибий//Журн. общ. биол. — 1970. Т. 31. — С. 469—479.

236. Карлсон Б. М. Морфогенез регенерирующей конечности амфибий//Онтогенез. — 1982. — Т. 13. — С. 339—359.

237. Haber A., Foard D. Non-essentiality of concurrent cell divisions for degree of polarization of leaf growth//Amer. J. Bot. — 1963. — Vol. 50.

238. Петухов С. В. Биомеханика, бионика и симметрия. — М.: Наука, 1981. — 240 с.

239. Lintilhac P. M. Differentiation, organogenesis and the tectonics of cell wall orientation. III. Theoretical consideration of cell wall mechanics//Amer. J. Bot. — 1974. — Vol. 61. — P. 230—237.

240. Schwabe W. W., Clewer A. G. Phyllotaxis — a simple computer model based on the theory of a polarly-translocated inhibitor//J. Theor. Biol. — 1984. — Vol. 109. — P. 595—619.

241. Roberts D. W. The origin of Fibonacci phyllotaxis — an analysis of Adler's contact pressure model and Mitshison's expanding apex model//J. Theor. Biol. — 1978. — Vol. 74. — P. 217—234.

242. Синиот Э. Морфогенез растений. — М.: ИЛ, 1963. — 603 с.

242a. Schwabe W. W. Phyllotaxis//Positional Controls in Plant Development/P. W. Barlow, D. J. Carr eds. — Cambridge; L.; N. Y.; Cambridge Univ. Press, 1984. — P. 403—440.

243. Ивановская Е. В. Цитоэмбриологическое исследование дифференцировки клеток растений. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1983. — 142 с.

244. Tung T. C., Tung Y. F. Y. Experimental studies on the determination of polarity of ciliary action of Anuran embryos//Arch. Biol. — 1940. — Vol. 51. — P. 203—218.

245. Trewavas A. J., Sexton R., Kelly P. Polarity, calcium and abscission: molecular bases for developmental plasticity in plants//J. Embryol. Exp. Morphol. — 1984. — Vol. 83. — P. 179—195.

246. Keynes R. J., Stern C. D. Segmentation in the vertebrate nervous system//Nature. — 1984. — Vol. 307. — P. 453—455.

247. Pfannenstiel H. D. The ventral nerve cord signals positional information during segment formation in an annelid (*Ophryotrocha puerilis*, Polychaeta)//W. Roux Arch. Develop. Biol. — 1984. — Vol. 194. — P. 32—36.

248. French V., Bryant P. J., Bryant S. V. Pattern regulation in epimorphic fields//Science. — 1976. — Vol. 193. — P. 969—981.

249. Bryant P. J., Bryant S. V., French V. Distal regeneration and symmetry//Science. — 1981. — Vol. 212. — P. 993—1002.

250. Sibatani A. The polar co-ordinate model for pattern regulation in epimorphic fields. A critical appraisal//*J. Theor. Biol.* — 1981. — Vol. 93. — P. 433—490.

251. Shostak S. Regeneration in Young *Bunodactis verrucosa* Pennat (Actinaria, Anthozoa)//*W. Roux'Arch. Develop. Biol.* — 1981. — Vol. 190. — P. 274—282.

252. Lewis J. H., Wolpert L. The principle of non-equivalence in development//*J. Theor. Biol.* — 1976. — Vol. 62. — 479—490.

253. Короткова Г. П. Происхождение и эволюция онтогенеза. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1979. — 296 с.

254. Касинов В. Б. Биологическая изомерия. — Л.: Наука, 1973. — 267 с.

255. Alberch P. Ontogenesis and morphological diversification//*Amer. Zool.* — 1980. — Vol. 20. — P. 653—667.

256. Oster G., Odell G., Alberch P. Mechanics, morphogenesis and evolution//*Lect. Math. Life Sci./Ed. G. F. Oster.* — 1981. — Vol. 13. — P. 165—255.

257. Goodwin B. C. Development and evolution//*J. Theor. Biol.* — 1982. — Vol. 97. — P. 43—55.

258. Шишкин М. А. Индивидуальное развитие и естественный отбор//*Онтогенез.* — 1984. — Т. 15. — С. 115—136.

259. Berrill N. J. Growth, development and pattern. — N. Y.; San Francisco: Freeman, 1961.

260. Vannini E., Stagni A. Gradiente morfogenetico e neurosecrezione in alcuni bassi Metazoi//*G. Bot. Ital.* — 1977. — Vol. 111. — P. 347—348.

261. Беклемишев В. Н. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. Т. 1. Проморфология. — М.: Наука, 1964. — 432 с.

262. Matsukama S., Durston A. J. Chemotactic cell sorting in *Dictyostelium discoideum*//*J. Embryol. Exp. Morphol.* — 1979. — Vol. 50. — P. 243—251.

263. Oyama M., Okamoto K., Takeuchi J. Proportion regulation without pattern formation in *Dictyostelium discoideum*//*J. Embryol. Exp. Morphol.* — 1983. — Vol. 75. — P. 293—301.

264. de Beer G. Embryos and Ancestors. — Oxford: Clarendon Press, 1951. — 160 p.

265. Hampe A. Contribution a l'etude du developement et de la regulation des deficiences et des excedents dans la patte de l'embryon de poulet//*Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp.* — 1959. — Vol. 48. — P. 347—478.

266. Уоддингтон К. Морфогенез и генетика. — М.: Мир, 1964. — 260 с.

267. Wyttenbach Ch. R., Crowell S., Suddith R. L. Variations in the mode of stolon growth among different genera of colonial hydroids and their evolutionary implications//*J. Morphol.* — 1973. — Vol. 139. — P. 363—376.

268. Белоусов Л. В. Возможные онтогенетические механизмы образования основных морфологических типов гидроидов *Thesacphora*//*Журн. общ. биол.* — 1975. — Т. 36. — С. 203—211.

269. Белоусов Л. В., Лабас Ю. А., Баденко Л. А. Ростовые пульсации и формы зачатков у гидроидных полипов//*Журн. общ. биол.* — 1984. — Т. 45. — С. 796—806.

270. Белоусов Л. В. Параметрическая система гидроидов *Thesacphora* и возможные способы генетической регуляции их видовых различий//*Журн. общ. биол.* — 1975. — Т. 36. — С. 654—662.

271. Шноль С. Э. О динамике новых истин в науке о жизни//*Кибернетика живого. Биология и информация.* — М.: Наука, 1984. — С. 84—94.

272. Беклемишев В. Н. Морфологические проблемы животных структур//*Изв. Биол. НИИ Пермского ун-та.* — 1925. — Т. 3, прил. 1. — С. 1—67.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава 1. Общие принципы самоорганизации морфогенеза	6
Глава 2. Структурно-динамические основы морфогенеза	51
Глава 3. Модели биологических морфогенезов	90
Глава 4. Динамическая структура последовательных этапов морфогенеза	109
Глава 5. Ростовые морфогенезы и морфологическая целостность взрослого организма	186
Глава 6. Морфогенез и эволюция	205
Заключение	222

CONTENTS

Preface	3
Chapter 1. General principles of self-organization in morphogenesis	6
Chapter 2. Structural and dynamical basis of morphogenesis	51
Chapter 3. Models of biological morphogeneses	90
Chapter 4. Dynamical structure of successive steps of morphogenesis	109
Chapter 5. Growth-mediated morphogeneses and the morphological integrity in adult organisms	186
Chapter 6. Morphogenesis and evolution	205
Epilogue	222

МОНОГРАФИЯ

Лев Владимирович Белоусов

БИОЛОГИЧЕСКИЙ МОРФОГЕНЕЗ

Зав. редакцией Н. М. Глазкова
Редактор Г. М. Полехова
Переплет художника Б. С. Казакова
Художественный редактор М. Ф. Еустафиева
Технический редактор К. С. Чистякова
Корректоры В. П. Кададинская, С. Ф. Будаева

ИБ № 2741

Сдано в набор 6.11.86. Подписано в печать 27.07.87.

Л-62263 Формат 60×90/16

Бумага тип. № 1.

Гарнитура литературная. Высокая печать

Усл. печ. л. 15,0 Уч.-изд. л. 17,48

Тираж 1700 экз. Заказ 528

Изд. № 4320 Цена 3 р. 60 к.

Ордена «Знак Почета» издательство
Московского университета,
103009, Москва, ул. Герцена, 5/7.
Типография ордена «Знак Почета» изд-ва МГУ,
119899, Москва, Ленинские горы

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

ВЫПУСТИТ В 1988 ГОДУ КНИГУ

Бочаров Ю. С. Эволюционная эмбриология позвоночных. — 18 л.: ил. — (В пер.): 2 р. 90 к.

В монографии впервые в отечественной литературе достаточно полно освещаются важнейшие проблемы сравнительной и эволюционной эмбриологии позвоночных животных. Большое внимание уделено трудам выдающихся советских морфологов-эволюционистов: А. Н. Северцова, И. И. Шмальгаузена, А. А. Заварзина и др. Обилие разнообразного фактического материала делает книгу полезным справочником для специалистов.

Для биологов различных специальностей; может быть также использована в качестве учебного пособия по курсам общей и сравнительной эмбриологии в вузах. Темплан 1988 года, № 133

Уважаемые читатели!

Предварительные заказы на книги Издательства Московского университета можно оформить в местных книжных магазинах, а также в магазинах — опорных пунктах Издательства по адресам:

117296, Москва, Ломоносовский проспект, 18, магазин № 110 «Университетская книжная лавка» (для москвичей)

117168, Москва, ул. Кржижановского, 14, магазин № 93 «Книга — почтой»

252001, Киев, Крещатик, 44, магазин № 12 «Книги»

630090, Новосибирск, ул. Ильича, 6, магазин № 2.