

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив

Предисловие

Книга 1. Молекулярная цитология

Глава 1. Световая микроскопия. Строение и функция
клеточного ядра

Глава 2. Структурная организация эукариотической клетки.
Строение и функция плазматической мембраны

Глава 3. Закономерности существования клетки во времени

Глава 4. Половые клетки. Мейоз

Книга 2. Общая генетика

Глава 5. Структура и экспрессия гена

Глава 6. Закономерности наследования. Мобильные
генетические элементы

Глава 7. Хромосомная теория наследственности.
Комбинативная и мутационная изменчивость

Глава 8. Фенотипическая изменчивость. Эпигенетическая
модификация

Книга 3. Медицинская генетика

Глава 9. Клинико-генеалогический метод

Глава 10. Хромосомы человека

Глава 11. Полиморфизм генов

Глава 12. Геном человека

Книга 4. Молекулярная биология развития

Принятые сокращения и условные обозначения	663
Глава 13. Общая эмбриология.....	664
Глава 14. Генетика раннего эмбриогенеза.....	704
Глава 15. Филогенетика живых систем.....	737
Глава 16. Генетика и антропология.....	778
Толковый словарь терминов.....	814
Литература.....	830
Электронные справочные ресурсы учебника.....	832
Предметный указатель.....	834
Именной указатель.....	835

Книга 5. Среда обитания человека

Глава 17. Неживая природа

Глава 18. Микроорганизмы (вирусы и прокариоты)
и их переносчики

Глава 19. Простейшие одноклеточные организмы и их переносчики

Глава 20. Грибы и грибоподобные организмы

Книга 6. Медицинская гельминтология

Глава 21. Эволюция червей и их симбиотических отношений
с человеком

Глава 22. Трематоды

Глава 23. Цестоды

Глава 24. Нематоды

Книга 7. Справочно-методические материалы

Глава 25. Объединённый толковый словарь терминов

Глава 26. Объединённая библиография

Глава 27. Именной указатель

Глава 28. Предметный указатель

Глава 29. Принятые сокращения и условные обозначения

Книга 8. Хрестоматия и дополнительные материалы

Глава 30. Теория биологии и медицины: предметная область
и создатели – исторический ракурс (от Аристотеля
до молекулярных биологов)

Глава 31. Методология и практика научной медицины и врачебного
искусства

Глава 32. Хронология научно-технических и методических
достижений в биологии и медицине

Глава 33. Список лауреатов Нобелевской премии по физиологии
или медицине (1901–2021)

Глава 34. Знаменитые умы о биологии, медицине и науке вообще

Глава 13

ОБЩАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Эмбриональным развитием, или эмбриогенезом, называют начальный период онтогенеза. Эмбриогенез — это процесс развития многоклеточного организма от зиготы до момента рождения на свет нового организма. В данный период последовательно протекают стадии дробления, гаструляции, гисто- и органогенеза, формирования пространственной организации тела (морфогенез). Одновременно координированным образом происходят пролиферация (размножение), рост, миграция (перемещение), детерминация (определение возможного пути дифференцировки), дифференцировка (специализация для выполнения конкретной функции) и апоптоз (запрограммированная гибель) клеток, обеспечивающие реализацию эндогенной программы развития многоклеточного организма из одной-единственной клетки (оплодотворённой яйцеклетки). В пренатальном развитии человека принято разделять эмбриональный и плодный периоды. В эмбриональном периоде (первые 8 нед беременности) выделяют начальную стадию — длится первые 2 нед, от оплодотворения и до образования первичной полоски (стадия концептуса), и зародышевую — длится с 3-й по 8-ю неделю (стадия эмбриона). Для концептуса и эмбриона различают следующие фазы развития: зигота → дробление → морула → бластоциста → гастрюла → органогенез. Плодный период длится с 9-й недели до конца беременности.

В настоящее время этот раздел биологии относится к числу наиболее разработанных, особенно в научно-методическом отношении (в течение 200 лет). Важно также отметить вклад в его изучение российских учёных, особенно одного из основателей

эмбриологии — академика Санкт-Петербургской академии наук Карла Бэра, исследователя, способствовавшего утверждению принципа *Omne vivum ex ovo* («Каждое живое — из яйца»).

Оплодотворение

В 1787 г. итальянский аббат Спалланцани Лаззаро отверг существующую догму о зачатии с помощью «духа семени» и представил доказательство, что для развития яйца лягушки необходимо его прямое взаимодействие с семенной жидкостью. Кроме того, в результате искусственного введения спермы во внутренние половые органы собаки он подтвердил материальный характер зачатия. В современном представлении зачатие — это оплодотворение, или половой процесс слияния гаплоидных половых клеток, приводящего к образованию диплоидной клетки — одноклеточного зародыша. Оплодотворение характерно для живых систем, в жизненном цикле которых присутствуют гаметогенез и мейоз. В результате мейоза в зрелых гаметах количество хромосом уменьшается в два раза, то есть происходит переход от диплоидного состояния к гаплоидному. В ходе оплодотворения количество хромосом восстанавливается — переход от гаплоидного состояния к диплоидному. Биологическая значимость таких превращений заключается в появлении потомков с индивидуальным геномом, отличным от родительских геномов.

Направленная миграция и связывание сперматозоида с яйцеклеткой. Слизь, образующаяся в маточной трубе в преовуляторный период, а также ADAM2 (металлопротеиназа), кальмегин и специфичный для яичка фермент, конвертирующий ангиотензин (tACE, *testis-specific Angiotensin Converting Enzyme*) в мембране сперматозоидов, обеспечивают прохождение сперматозоидов через маточно-трубное соустье. В феномене встречи сперматозоида и яйцеклетки важную роль играет хемотаксис — направленная миграция сперматозоидов по градиенту химических веществ, выделяемых овулировавшей яйцеклеткой. Хемоаттрактанты (от лат. *attrahere* — «привлекать», например прогестерон) попадают в маточную трубу в составе фолликулярной жидкости лопнувшего фолликула, а также секретируются яйцеклеткой и фолликулярными клетками лучистого венца.

Капацитация — комплекс изменений биохимических и физиологических свойств сперматозоида, в результате которых он приобретает гиперактивность, ориентированное движение по хемотаксису к яйцеклетке и готовность к оплодотворению. Гиперполяризация мембраны сперматозоида при капацитации от -40 мВ до -60 мВ происходит за счёт увеличения проницаемости мембраны для ионов калия при активации калиевых каналов, снижении тока ионов натрия через $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ котранспортёр и активности хлорного канала CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). При гиперполяризации потенциалозависимые кальциевые каналы, участвующие в запуске акросомной реакции, инактивируются.

В преовуляторный период в перешейке яйцевода сперматозоиды через углеводные остатки в мембране прикрепляются к эпителию и формируют резерв, где могут находиться до 2 сут. При овуляции под действием прогестерона фолликулярной жидкости сперматозоиды отделяются от эпителия, активируются и начинают движение к воронке маточной трубы.

Видоспецифическое связывание сперматозоида и яйцеклетки. Межклеточное вещество лучистого венца содержит большое количество гиалуриновой кислоты. Гиалуронидазы, заякоренные в мембране головки сперматозоида, расщепляют гиалуриновую кислоту и обеспечивают проникновение сперматозоида через лучистый венец к прозрачной оболочке (ZP — *Zona Pellucida*). Клетки лучистого венца экспрессируют синтазу оксида азота. Установлена роль оксида азота в повышении двигательной активности сперматозоида и инициации акросомной реакции. Плоская головка сперматозоида облегчает его продвижение между фолликулярными клетками и увеличивает площадь соприкосновения с ZP. Зонадгезин в мембране головки сперматозоида обеспечивает видоспецифическое связывание с ZP. Белок клеточной стенки SED1 секретируется в головке придатка яичка и покрывает акросому. SED1 облегчает начальное взаимодействие сперматозоида и ZP и способствует взаимодействию рецептора сперматозоида $\alpha 1,4$ -галактозилтрансферазы (GalT) с белками ZP (рис. 13.1).

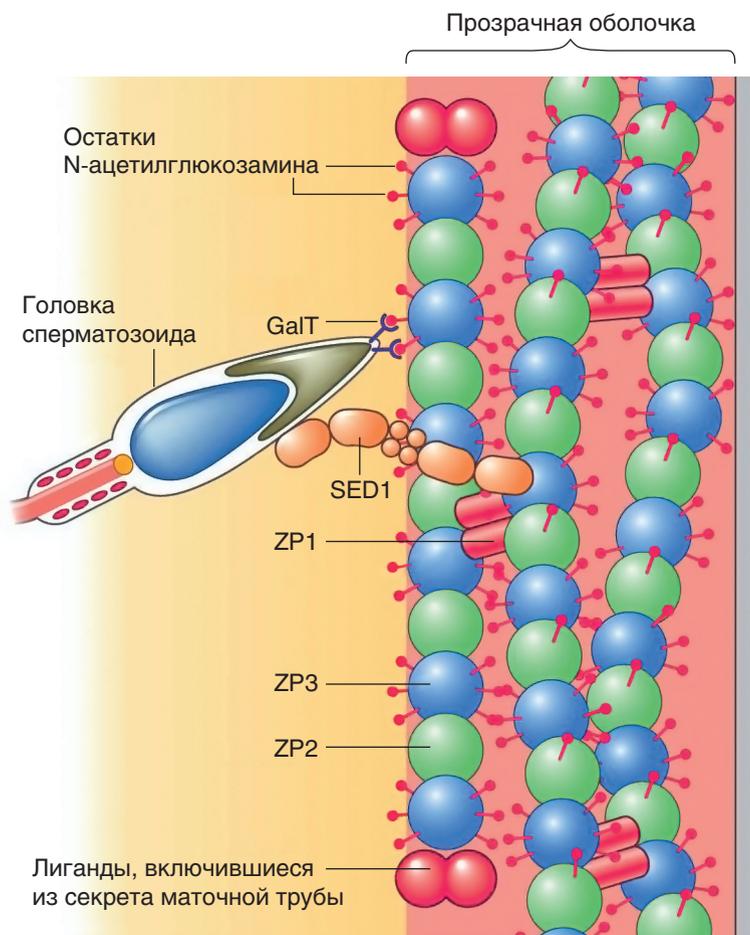


Рис. 13.1. Взаимодействие рецепторов сперматозоида с прозрачной оболочкой. α 1,4-Галактозилтрансфераза (GaT) в мембране головки сперматозоида связывается с O-олигосахаридами гликопротеина ZP3. ZP3 инициирует агрегацию GaT, что приводит к активации чувствительного к токсину коклюша G-белка и запуску акросомной реакции. SED1 и белок маточной трубы, покрывающий прозрачную оболочку снаружи сразу после овуляции, обеспечивают первоначальную адгезию (прилипание) сперматозоида к ZP3 [из: Gilbert S.F., 2010]

Акрсомная реакция — экзоцитоз ферментов акросомы для локального расщепления молекул ZP и продвижения сперматозоида к плазмалемме яйцеклетки. Начало акросомной реакции — следствие взаимодействия олигосахаридов гликопротеина ZP3 прозрачной оболочки с $\alpha 1,4$ -галактозилтрансферазой в мембране головки сперматозоида.

Взаимодействие олигосахаридных остатков ZP3 прозрачной оболочки с GalT стимулирует агрегацию рецепторов и активацию G-белка, в результате изменяется уровень вторичных посредников, происходит массивный транспорт внутрь головки сперматозоида ионов кальция и запускается акросомная реакция. В мембране сперматозоида присутствуют потенциалозависимые кальциевые каналы, катионные каналы TRPC (*Transient Receptor Potential Canonical*), кальциевый селективный канал Catsper (*Cation channel of sperm*), рецепторы инозитолтрифосфата (IP3) и рианодина. Связывание сперматозоида с ZP3 вызывает деполяризацию мембраны и активацию потенциалозависимых кальциевых каналов, которые были инактивированы при капацитации для ингибирования преждевременной акросомной реакции. Секреция содержимого акросомы подчиняется правилам Ca^{2+} -регулируемого экзоцитоза. В ответ на увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле белковый комплекс SNARE (*Soluble NSF Attachment Receptor*) обеспечивает слияние наружной мембраны акросомы и плазмалеммы. При этом содержимое акросомы (гиалуронидаза, протеазы, гликозидазы, липазы, нейраминидаза и фосфатазы) высвобождается и вступает в реакцию с компонентами прозрачной оболочки.

Сингамия — собственно слияние мужской и женской половых клеток. В результате акросомной реакции в прозрачной оболочке образуется узкий канал, через который головка сперматозоида достигает клеточной мембраны яйцеклетки. Вскоре плазмалемма сперматозоида вступает в соприкосновение и сливается с плазмалеммой яйцеклетки, а сперматозоид, лишённый собственной плазматической мембраны, оказывается погружённым в цитоплазму яйцеклетки. Таким образом, в яйцеклетку проникают ядро, центриоли и митохондрия сперматозоида.

► *Завершение мейоза.* В ответ на слияние гамет в цитоплазме яйцеклетки повышается концентрация Ca^{2+} , что служит сигналом для второго деления мейоза. Оплодотворённый овоцит

второго порядка завершает мейоз с образованием гаплоидной зрелой яйцеклетки и второго полярного тельца, которое располагается рядом с первым между прозрачной оболочкой и плазмалеммой в перивителлиновом пространстве.

- ▶ *Объединение пронуклеусов.* В течение первых 12 ч после проникновения сперматозоида в яйцеклетку происходит перестройка ядер (пронуклеусов) слившихся гамет. Ядра набухают, появляются ядрышки. Пронуклеусы мигрируют в центр яйцеклетки и сближаются. Их ядерные оболочки исчезают, а материнские и отцовские хромосомы перемешиваются — образуется синкарион. Этот процесс (сингамия) и есть собственно оплодотворение. В результате объединения ядерного генома гаплоидных гамет [(22 аутосомы + 1 половая хромосома) \times 2 = (44 аутосомы + 2 половые хромосомы)] и формируется диплоидная зигота (новый организм, пока одноклеточный). Генетический пол определяет Y-хромосома. Примерно половина сперматозоидов содержит Y-хромосому, другая половина — X-хромосому. Следовательно, теоретически половина зигот может иметь генетически мужской пол (XY), вторая половина — генетически женский пол (XX).
- ▶ *Митохондриальный геном.* Митохондрии зиготы имеют двойное происхождение. В основном это митохондрии, которые содержались в ооците [материнская часть митохондриального генома представлена не менее чем 100 тыс. копий митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК), 1–2 копии на органеллу]. Вместе с митохондрией сперматозоида в яйцеклетку попадает около 1000 копий отцовской мтДНК, которая деградирует в первые дни эмбриогенеза и не наследуется.

Оболочка оплодотворения. Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле яйцеклетки в ответ на проникновение сперматозоида также служит сигналом для кортикальной реакции — секреции содержимого кортикальных гранул в перивителлиновое пространство. Под действием ферментов кортикальных гранул модифицируются рецепторы сперматозоида ($\text{ZP3} \rightarrow \text{ZP3f}$), происходит стабилизация прозрачной оболочки. В модифицированном состоянии ZP3f теряет способность к запуску акросомной реакции и тем самым блокируется полиспермия. Стабилизированная

прозрачная оболочка называется оболочкой оплодотворения. Без оболочки оплодотворения дробление зиготы невозможно.

Образование centrosомы. В зрелой яйцеклетке отсутствуют центриоли. Поэтому центриоли для формирования centrosомы зиготы имеют спермиогенное (отцовское) происхождение (рис. 13.2).

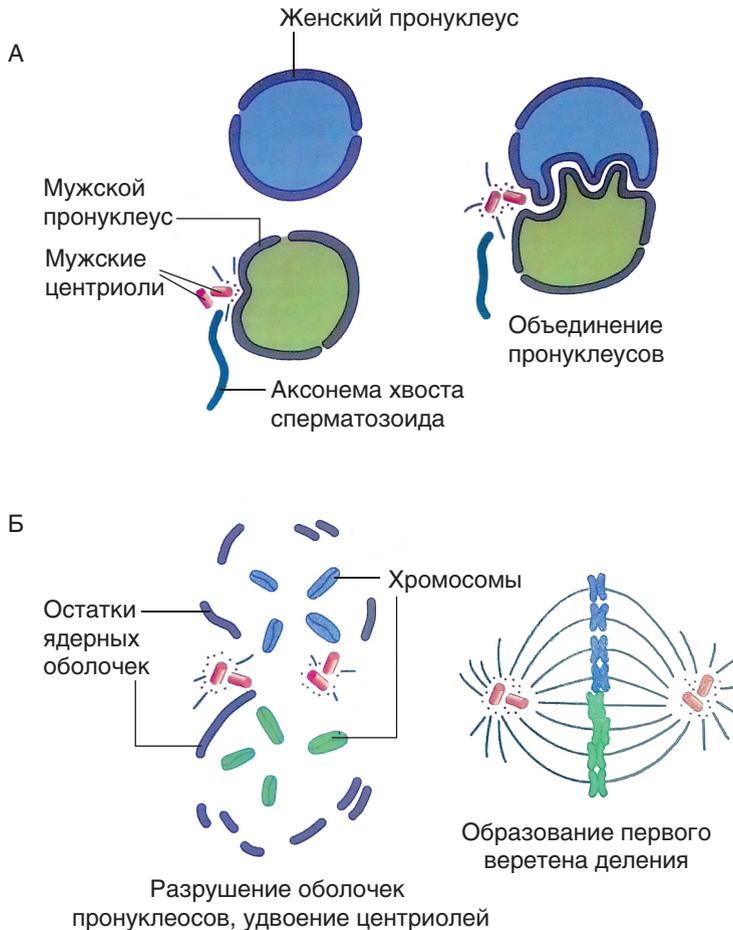


Рис. 13.2. Формирование первого веретена деления. А — вновь формирующаяся centrosома состоит из отцовских центриолей и материнских белков матрикса; Б — после дупликации центриолей распадаются оболочки пронуклеосов и образуется первое веретено деления [из: Альбертс Б. и др., 2013]

В то же время все белки матрикса centrosомы синтезируются в яйцеклетке (материнского происхождения). В стадию пронуклеусов центриоли удваиваются и после сингамии образуется первое веретено деления.

Зигота (от греч. *zygotos* — «спаренный, удвоенный, сочетанный, соединённый»; от греч. *zygon* — «ярмо, иго»). При оплодотворении сливаются гаплоидные женская и мужская гаметы, объединяются хромосомы и возникает диплоидная клетка — зигота (стадия одноклеточного организма), сразу вступающая в следующую стадию эмбриогенеза — дробление.

Экстракорпоральное оплодотворение

В 2010 г. Нобелевская премия по физиологии или медицине была присуждена британскому учёному Роберту Эдвардсу «за разработку метода экстракорпорального оплодотворения» (рис. 13.3).

Рис. 13.3. Луиза Браун — первый в мире ребёнок, родившийся с помощью экстракорпорального оплодотворения в 1978 г. При рождении Луиза весила 2,608 кг. В 2004 г. Луиза вышла замуж и в 2006 г. естественным путём родила сына Камерона. Младшая сестра Луизы Натали также была зачата путём экстракорпорального оплодотворения. Натали была четвёртым ребёнком, рождённым с помощью экстракорпорального оплодотворения, и первой зачавшей естественным путём и родившей в 1999 г. дочь Кейси [из: Evening News, July 25, 1978]



Экстракорпоральное оплодотворение — вспомогательная репродуктивная технология искусственного (*in vitro*) оплодотворения, или «оплодотворение в пробирке». Экстракорпоральное оплодотворение позволяет иметь детей бесплодным семейным парам, которые по разным причинам не могут естественным путём зачать ребёнка. Протокол экстракорпорального оплодотворения включает в себя следующие последовательные процессы: 1) получение яйцеклетки → 2) искусственное оплодотворение → 3) инкубация зиготы в течение 2–5 дней → 4) имплантация концептуса в полость матки. Первый «ребёнок из пробирки» родился в 1978 г. (см. рис. 13.3). К настоящему времени с помощью экстракорпорального оплодотворения родилось около четырёх миллионов детей.

Дробление

Дробление — непрерывные митотические деления диплоидных клеток (зиготы и бластомеров) без последующего роста дочерних клеток, от чего объём концептуса не меняется. Дробление отличается от обычного клеточного цикла фактически отсутствием пресинтетической G_1 и постсинтетической G_2 фаз и очень короткой S-фазой.

Интервал между делениями дробления составляет примерно 12–24 ч. Характер дробления и образующийся в итоге тип бластулы определяются количеством и распределением в цитоплазме яйцеклетки желточных включений (рис. 13.4):

- ▶ Голобластический тип дробления (полное равномерное дробление) характерен для изолецитальной яйцеклетки. Зигота и бластомеры делятся полностью на равные по размерам дочерние клетки. При синхронном типе дробления соблюдается геометрическая прогрессия, последовательно образуется 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 бластомеров. При асинхронном типе дробления встречается трёхклеточная стадия (например, у человека).
- ▶ Полное неравномерное дробление встречается у оплодотворённой телolecитальной яйцеклетки; яйцеклетка также делится целиком, однако на анимальном полюсе, где клетка содержит мало желтка, дробление происходит быстрее и образуются многочисленные мелкие клетки. Напротив, на вегетативном полюсе локализуются крупные, нагруженные желтком клетки. Здесь дробление происходит медленнее, поэтому образуется меньшее количество более крупных клеток.

► Меробластический тип дробления происходит в оплодотворённых резко телолецитальных и централецитальных яйцеклетках, дробится свободная от желтка цитоплазма (неполное, частичное дробление); например, дискоидальное дробление характеризуется дроблением ядросодержащей цитоплазмы в области анимального полюса. При поверхностном неполном дроблении дробится слой цитоплазмы, окружающий снаружи центральное скопление желточных гранул.

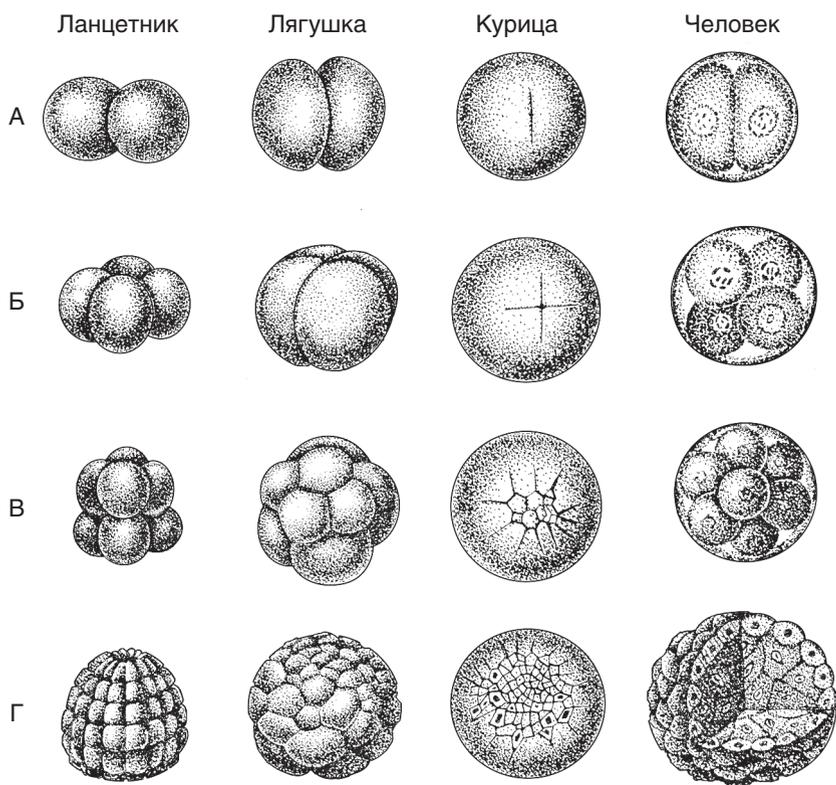


Рис. 13.4. Дробление изолецитальной (ланцетник и человек), умеренно телолецитальной (лягушка) и резко телолецитальной (курица) яйцеклетки: А — стадия двух бластомеров; Б — стадия четырёх бластомеров; В — стадия восьми бластомеров; Г — морула [из: Афанасьев Ю.И. и др., 2002]

По типу симметрии дробления оплодотворённой яйцеклетки различают:

- ▶ радиальное (ось яйцеклетки является осью радиальной симметрии делящихся бластомеров);
- ▶ спиральное (бластомеры, возникающие в результате последующих делений, располагаются друг относительно друга по спирали);
- ▶ билатеральное (бластомеры располагаются таким образом, что у зародыша имеется только одна плоскость симметрии);
- ▶ анархичное (у одного вида встречаются разные варианты расположения бластомеров, бластомеры образуют цепочки или бесформенную клеточную массу).

Морула (от лат. *morum* — «тутовая ягода, ежевика»). По мере увеличения числа бластомеров в результате компактизации происходит уменьшение размеров межклеточных пространств между бластомерами, они сближаются, и формируется морула. *Морула* — эмбриологический термин, введённый Э. Геккелем для обозначения стадии дробления, когда зародыш представляет собой компактное скопление бластомеров перед формированием бластулы.

Бластула (от греч. *blastos* — «зародыш, росток»). Эта стадия развития завершает период дробления. Строение концептуса на стадии бластулы зависит от строения яйцеклетки и типа дробления (рис. 13.5).

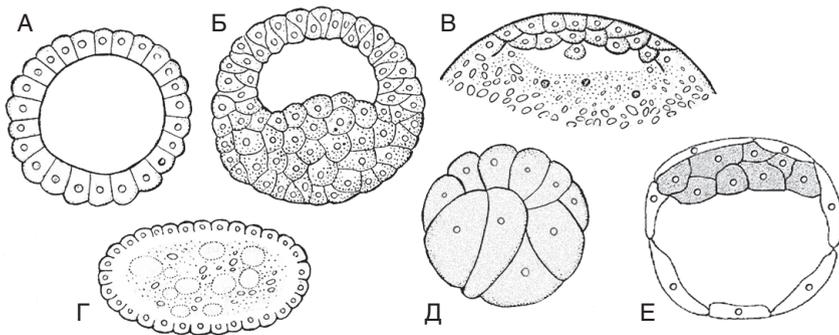


Рис. 13.5. Типы бластул. А — целобластула; Б — амфибластула; В — дискобластула; Г — перибластула; Д — стерробластула; Е — бластоциста [из: Кнорре А.Г., 1959]