УДК 611(075.8)

КАК ЗАПУСКАЮТСЯ ЧАСЫ СЕГМЕНТАЦИИ ТЕЛА?

Петренко В.М.

Санкт-Петербург, e-mail: deptanatomy@hotmail.com

Реагрегация мезодермальных клеток в процессе сомитогенеза сопровождается их пролиферацией и дифференциацией, включая контакты, что может запускать часы сегментации тела эмбриона.

Ключевые слова: эмбрион, тело, сегмент

HOW SEGMENTATION CLOCK OF BODY STARTS?

Petrenko V.M.

St.-Petersburg, e-mail: deptanatomy@hotmail.com

Reaggregation of mesoderm cells during somitogenesis is accompanied by their proliferation and differentiation, including the contacts, that can lead to start of segmentation clock of embrionic body.

Keywords: embryo, body, segment

До сих пор механизм формирования сомитов в эмбриогенезе остается неизвестным [1, 3, 4]. Установлено, что мезодермальные клетки (МК) становятся более адгезивными по мере того, как они приобретают способность формировать сомиты [1], причем в пределах каждой розетки (сомитомера – пресомита) аффинитет между МК сильнее, чем между МК несегментированной мезодермы [3]. В последней сохраняется электрическое сопряжение МК через щелевые контакты, которые исчезают непосредственно перед или во время формирования сомитов. Сначала, очевидно, изменяется характер взаимосвязи МК, затем МК собираются в компактные группы и образуют сомиты. Физическая сегментация коррелирует с появлением химических различий между соседними группами МК сомитов. Селективное сцепление, основанное на различиях в химизме поверхности МК, является причиной разделения массива МК на физически обособленные сомиты [9, 11]. По мере того, как сомит становится когерентным образованием, т.е. совокупностью сцепленных друг с другом МК, МК наружного слоя соседних сомитов соединяются между собой плотными контактами. Вокруг сомита, как вокруг хорды и нервной трубки, образуется базальная мембрана, состоящая из коллагена, фибронектина, ламинина и гликозаминогликанов (ГАГ). Были высказаны предположения, что:

1) фибронектин участвует в упаковке МК сомитомера;

2) ГАГ хорды и нервной трубки индуцируют в сомитах синтез их собственных ГАГ [1].

Нетрудно заметить, что исследователи в основном описывают состояние и изменения МК и их контактов перед и в процессе образования сомитов. При этом по прежнему не объясняется, как запускается и происходит сегментирование мезодермы.

A.M. Turing (1952) математически показал, что распространение какого-либо метаболита на протяжении аксиальной мезодермы носит волнообразный характер, из чего некоторые эмбриологи сделали вывод о существовании каких-то веществ, обладающих морфогенетическим давлением. Однако результаты ряда опытов на зародышах амфибий отрицают существование каких-либо влияний, передающихся от головного конца дорсальной мезодермы к ее хвостовому концу, регулирующих ее сегментацию. Возможно сегментация аксиальной мезодермы не зависит от какого-либо регуляторного сигнала, исходящего от головного участка, а может начаться в любой точке по оси зародыша независимо от участков, лежащих кпереди от нее. При этом не исключена возможность, что в каждом изолированном отрезке оси зародыша инициируется новый кранио-каудальный регулирующий механизм [3].

В последние десятилетия популярной темой исследований стало выяснение молекулярного механизма часов сегментации у позвоночных и беспозвоночных животных: согласно гипотезе «часов и волны» F. Cooke et E. Zeeman (1976), колебания концентрации каких-то молекул, возникающие вследствие циклической активности определенных генов, преобразуются в повторяющиеся морфологические структуры метамеров благодаря волне клеточной дифференциации, движущейся вдоль тела эмбриона спереди назад [14]. При этом

процесс сомитогенеза тесно связан с задним ростом эмбриона, когда поддерживается равновесие между образованием сомитов на переднем конце парааксильной мезодермы и отложением новых мезенхимных клеток на ее заднем конце, что обеспечивается сначала первичной полоской, а затем кончиком хвоста [13]. Эта гипотеза корреллирует с давним предположением Б. Гатчека и Э. Перрье о механике становления метамерии животного в эволюции – способности пролиферировать на заднем конце тела однородные небольшие участки [8]. Современная наука, ее технические возможности вывели прежнюю гипотезу на новый уровень индивидуальной организации, но сохраняется вопрос: как все же запускается данный процесс, в новом изложении – осциллятор сегментации ? Предполагается, что молекулярная природа фронта волны сомитогенеза включает противоположные градиенты определенных молекул внутри пресомитной мезодермы: каудо-краниальный градиент молекул, удерживающих МК в недифференцированном состоянии, и кранио-каудальный градиент молекул, косвенно или прямо активирующих гены, которые участвуют в процессе сегментации. МК перемещаются краниально до того места, где наступает активация программы сегментации [13]. Все усилия исследователи сосредоточили на изучении преобразований МК и их контактов, все меньше внимания уделяется их окружению (среде развития), где замечают обычно хорду, нервную трубку и спланхнотомы [1, 3, 4].

Механика сомитогенеза

Я описал возможную роль общеизвестных процессов эмбрионального органогенеза в образовании сомитов [5]. В еще несегментированной аксиальной мезодерме эмбриона человека определяются сгущения МК. Быстро растущие кластеры все более темных МК разделяются постепенно утолщающимися прослойками более светлых клеток: цепь сомитов удлиняется, последовательно присоединяя новые звенья, их МК приобретают радиальную ориентацию. Образование сомитов происходит с конца 3-й нед и до начала 6-й нед. В эти сроки наблюдается скручивание тела эмбриона вокруг продольной оси в процессе интенсивного каудального удлинения эмбриона, плавающего вокруг сужающегося зародышевого ствола, в окружении уплотняющихся оболочек. На 6-й нед заметно накопление ГАГ в зачатках позвонков. На 7-й нед выражено охрящевление туловищного скелета, когда прекращается кручение эмбриона.

Наиболее интенсивно сомитообразование происходит у эмбриона человека 4-й нед. В конце 4-й нед наблюдается новообразование поясничных сомитов: дорсокаудальнее бифуркации аорты межсегментарные сосуды вместе с рыхлой мезенхимой внедряются в толщу тяжа дорсальной мезодермы, разделяя его на очаги сгущения МК – таким образом намечаются зачатки сомитов.

Изложенное позволило предположить [5]: сомитообразование сопряжено с кручением «мягкого» тела эмбриона в процессе его каудального удлинения. При этом рыхлая мезенхима очень легко деформируется с усилением циркуляции межклеточной жидкости, что должно стимулировать рост протокапилляров. Кручение тела эмбриона сопровождается деформацией продольных тяжей дорсальной мезодермы. На ее протяжении возникают участки сужения, где определяются выступы рыхлой мезенхимы с кровеносными микрососудами. Эти клинья:

1) «отсекают» от тяжа дорсальной мезодермы сомиты;

2) фиксируют тяж в данном месте, что приводит к каудальному распространению волны кручения и сегментирования дорсальной мезодермы.

Такое ее пошаговое взаимодействие с кровеносными сосудами, когда последние внедряются в мезодермальный тяж, «нарезая» сомиты, можно сравнить с зубчатой, а с учетом кручения – с винтообразной передачей движения, сегментирования мезодермы. Размер ее «шага» (→ сомита) определяют, очевидно, МК: тип (способ их группировки) и пределы (~ объем сомита) роста МК адекватны свойствам их белков, информация о первичной структуре которых записана в геноме МК и периодически, в процессе дифференциации МК считывается. Сосудисто-мезенхимные перегородки растут между формирующимися розетками МК, т.е. в «слабые» места дифференцирующегося тяжа мезодермы – снижающегося продольного аффинитета МК. В этих же участках определяются «перехваты» тела эмбриона, обусловленные его кручением – генетическая детерминация и эпигенетическая регуляция сомитогенеза ? Поскольку сосуды с кровью так или иначе есть производные мезодермы, то получается саморегуляция ее развития.

Представленные данные и их анализ позволили мне сделать такой вывод: кровеносные сосуды участвуют в морфогенезе сомитов как (раз)делители их зачатков в условиях продольного растяжения и кручения тела эмбриона с его мягким скелетом. Скорость (периодичность) сегментирования определяется свойствами белков, закодированными в геноме МК – то, что нынче модно называть часами сегментирования [12–14]. Я предложил [5] двухволновую модель сегментирования осевой мезодермы, которая подкрепляет мое же предположение [6] о ключевой роли аорты в становлении квазисегментарного устройства тела человека, начиная с эмбрионального периода развития. Волны дифференциации осевой мезодермы: 1) детерминации (или распространения компетентности [2]) – продольное растяжение мезодермы при удлинении эмбриона с напряжением адгезии (и разрывом первичных, продольных связей ?) МК, т.е. их дезадаптацией, индуцируют пролиферацию и сгущение МК, что стимулирует также рост микрососудов, 1а) геном реагирует не только на химические, но и на физические (в т.ч. натяжение) сигналы [7], отвечая на них экспрессией генов; 2) регуляции данного процесса (как в виртуальной модели периодического морфогенеза E.C. Zeeman [2]) – кручение обусловливает поперечную перетяжку мезодермы, что облегчает ее разделение на сомиты сосудисто-мезенхимными клиньями; одновременно с этим происходит дифференциация, включая контакты, и реагрегация МК (их морфогенетическая адаптация). Моя гипотеза корреллирует с различными предположениями о механике становлении метамерии животных в эволюции: 1) А. Ланга – связь с локомоцией и размещением сосудов; 2) Б. Гатчека и Э. Перрье – способность пролиферировать на заднем конце тела однородные небольшие участки [8], последнее сегодня переросло в гипотезу «часов и волны» сегментации тела у позвоночных и беспозвоночных животных [13, 14]. Иначе говоря, движения МК в процессе сомитогенеза основываются на классической модели гистогенеза: митоз (пролиферация) ↔ дифференциация, равновесие системы регулируется средой развития МК и парахордальной мезодермы в целом (рисунок).

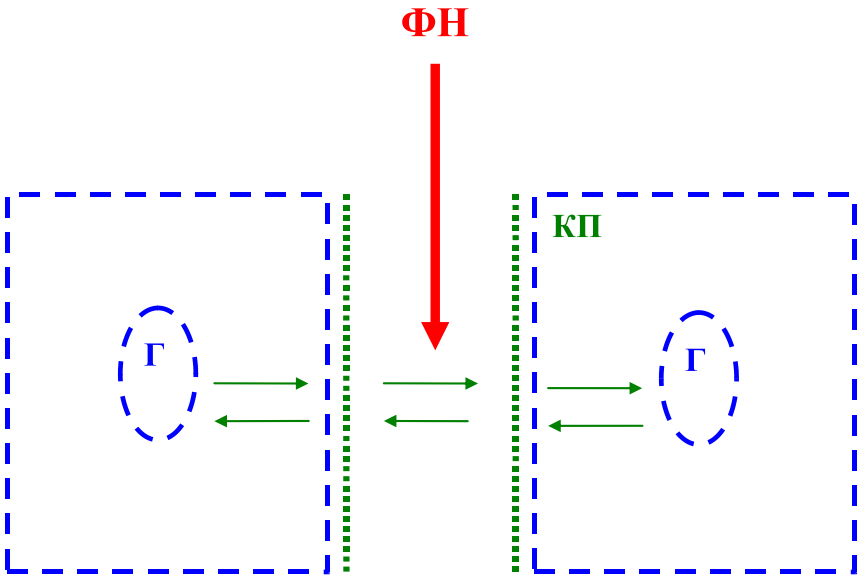

Схема регуляции сомитогенеза на клеточном уровне: Г – геном (ядро клетки); КП – клеточная поверхность; ФН – физиологическая нагрузка на межклеточный контакт, которая состоит в изменении среды, окружающей мезодермальные клетки. Зеленые стрелки показывают движения молекул (носители сигналов) в клетках и в межклеточной среде, включая биосинтез белков в цитоплазме и морфогенез межклеточного контакта. Белки регулируют метаболизм в клетках, включая считывание генетической информации, и между клетками, включая «усвоение» средовой информации (красная стрелка – эпигеномная регуляция), а на этой основе – морфогенез клеточных и межклеточных ультраструктур, клеток и клеточных ансамблей, в конечном счете – сомитов. Таким образом происходит морфогенетическая адаптация (и дифференциация) мезодермальных клеток к движениям развивающегося эмбриона

Заключение

В течение 4-й нед. эмбриогенеза человека парный тяж парахордальной мезодермы интенсивно растет и сегментируется в каудальном направлении. Уже в пресомитную мезодерму внедряются сегментарные сосуды, разделяющие ее на сомиты [5]. Важным моментом в их морфогенезе представляется реагрегация МК с перестройкой связей МК, изменением ориентации и взаиморасположения МК, начиная еще с этапа пресомитов (сомитомеров или розеток). В процессе интенсивного удлинения эмбриона возникает краниокаудальный градиент напряжения парахордальной мезодермы, что приводит к дезадаптации МК и их связей с реорганизацией метаболизма, т.е. к биохимической дифференциации мезодермы и детерминации сомитов. Первая волна дифференциации осевой мезодермы инициирует вторую волну ее дифференциации, морфологической, т.е. сегментацию при участии кровеносных сосудов в связи с кручением тела эмбриона. На этом этапе развития происходит реагрегация МК с образованием новых связей между ними (адаптация МК). Или, иначе говоря, селективное сцепление, основанное на различиях в химизме поверхности МК, является причиной разделения массива МК на физически обособленные сомиты [9, 11]. Межклеточные коммуникации могут служить путями проведения сигналов, причем не только определяющих пространственную периодичность формирования сомитов [12], но и прежде всего (первично) сигналов о меняющемся состоянии среды обитания МК (эпигеномная регуляция развития), включая их контакты. Нарушение (или ослабление) в результате этого первичных связей МК сопровождается снятием (снижением) клеточного торможения и пролиферацией МК, а затем их внутриклеточной перестройкой (дифференциацией) с последующим образованием новых межклеточных связей. Возможно таким образом и запускаются часы сегментации тела эмбриона ? Ведь эти часы, если они реально существуют, лишь деталь физиологии эмбриона в части сомитогенеза на молекулярном уровне индивидуальной организации. Мое мнение согласуется с предположением, что паттерны сегментации – результат многослойного процесса развития, в котором иерархически взаимодействуют эпигенетические механизмы и экспрессия генов [10], иначе говоря, генетическая детерминация и эпигеномная регуляция сомитогенеза сопряжены [5], в т.ч. в виде саморегуляции развития мезодермы и эмбриона в целом.

Список литературы

1. Гилберт С.Ф. Биология развития / перев. с англ.яз. – М.: изд-во «Мир», 1993. – Т. 1. – 228 с.

2. Гудвин Б. Аналитическая физиология клеток и развивающихся организмов / перев. с англ.яз. – М.: изд-во «Мир», 1978. – 330 с.

3. Дьюкар Э. Клеточные взаимодействия в развитии животных / перев. с англ.яз. – М.: изд-во «Мир», 1979. – 287 с.

4. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену / перев. с англ.яз. – М.: изд-во «Мир», 1983. – Т. 1. – 360 с.

5. Петренко В.М. Механика сегментации тела эмбриона у человека // Междунар.журнал экспер.образ-я. – 2015. – № 2. – Ч. 1. – С. 21–24.

6. Петренко В.М. Квазисегментарное устройство тела человека // Междунар. журнал приклад. и фунд. исслед-й. – 2014. – № 8. – Ч. 1. – С. 59–62.

7. Светлов П.Г. Физиология (механика) развития. – Л.: изд-во «Наука», 1978. – Т. 2. – 264 с.

8. Шмидт Г.А. Эмбриология животных. Часть I. – М.: гос.изд-во «Советская наука», 1951. – 354 с.

9. Blackhaw S.E., Warner A.E. Low resistance junctions between mesoderm cells during development of trunk muscles // J. Physiol. – 1976. – V. 255. – P. 209–230.

10. Fusco G. Trunk segment numbers and sequential segmentation in myriapods // EVol. devel. – 2005. – V. 7. – P. 608–617.

11. Keynes R.J., Stern S.D. Machanisms of vertebrate segmentation // Development. – 1988. – V. 103. – P. 413–429.

12. Lewis J., Yanisch A., Holder M. Notch signaling, the segmentation clock, and the patterning of vertebrate somites // J. Biol. – 2009. – V. 8. – P. 44.

13. Mallo M., Vinagre T., Carapuco M. The road to the vertebral formula // Int.J.Biol. – 2009. – V. 53. – P. 1469–1481.

14. Sarrazin A.F., Peel A.D., Averof M. A segmentation clock with two-segment periodicity in insects // Science. – 2012. – V. 336. – P. 338–341.