



А. А. Нейфах

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ

**ОСНОВЫ
РАЗВИТИЯ**

1969 · СЕРИЯ
Новое в
жизни

наука
и техника
БИОЛОГИЯ

12

А. А. НЕЙФАХ,
доктор биологических наук,

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ

Издательство «Знание» Москва 1969

Александр Александрович Нейфах — заведующий лабораторией биохимической эмбриологии Института биологии развития АН СССР. Работает в области биохимии и генетики развития. Им опубликовано около 70 научных работ. В 1963 г. Комитет по открытиям и изобретениям выдал ему диплом за установление периодичности морфогенетической функции ядер в развитии.

А. А. Нейфах неоднократно выступал с докладами на международных конгрессах и конференциях.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Генетика и развитие	3
Что определяет передачу наследственных свойств	7
Когда начинается развитие?	11
Первые этапы развития зародыша	14
Чем определяется дифференциация клеток	17
Чем вызывается дифференциальная активность гена	21
Механизмы дифференциальной активности генов	25
Роль белков в процессах формообразования	29
О механизмах регуляции	32
Генетическая и «негенетическая» программы развития	36
Литература	46
Хроника	47

Александр Александрович НЕЙФАХ

Генетические основы развития

Редактор *И. М. Тужилина*
Художник *А. П. Кузнецов*
Худож. редактор *Е. И. Волков*
Техн. редактор *Е. М. Лопухова*
Корректор *Г. П. Ефименко*

2—10—1

Бз. № 32. 1969 г. № 15

А 01994. Сдано в набор 19/X 1969 г. Подписано к печати 27/X 1969 г. Формат бумаги 60×90/16. Бумага типографская № 3. Бум. л. 1,5. Печ. л. 3,0. Уч.-изд. л. 2,90. Тираж 65 000 экз. Издательство «Знание». Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4. Заказ 2382. Типография изд-ва «Знание». Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4. Цена 9 коп.

Перед биологией, как и перед любой наукой, постоянно встают все новые и новые проблемы. Они определяются и самой наукой — уровнем ее развития, методами изучения, логикой процесса исследования и теми задачами, которые ставит перед наукой практика — медицинская, сельскохозяйственная.

Последние десятилетия ознаменовались созданием и бурным развитием новой отрасли биологии — молекулярной биологии, изучающей молекулярные механизмы наследственности и синтеза белка. Но вот в самые последние годы интерес биологов всего мира стал все более смещаться в новом направлении, которое некоторые ученые называют *«молекулярной эмбриологией»*. И если «старая» молекулярная биология зародилась где-то на стыке генетики, биохимии и отчасти биофизики, то молекулярная эмбриология пытается проложить химический мост между генетикой и эмбриологией, т. е. старается понять, как на основе молекулярных процессов наследственные свойства, передаваемые половыми клетками, реализуются в виде свойств и признаков взрослого организма. Выяснить, как гены, передающие наследственность, определяют развитие, каким образом контролируется работа самих генов — не просто очередная задача науки. Стало очевидным, что понимание, а значит и решение таких актуальнейших практических проблем, как злокачественный рост, пересадка органов, регенерация, невозможно без знания механизмов реализации наследственности на молекулярном уровне, т. е. механизмов развития и клеточной дифференцировки.

Генетика и развитие

Размножение является, вероятно, самым характерным свойством жизни. Все остальные ее свойства — обмен веществ, подвижность, раздражимость, способность приспосабливаться и наконец способность живого мозга к мышлению — в той или иной степени могут быть воспроизведены искусственно человеком. Однако сконструировать машину, которая

бы самостоятельно создавала себе подобных, до сих пор не удалось. Эта задача хотя в принципе и разрешима, но является намного сложнее, чем моделирование всех других свойств жизни. И это не случайно. Именно способность к размножению делает устройство самого простого организма неизмеримо сложнее, чем любое неживое устройство, созданное человеком.

Размножение — это сложное явление, которое складывается из трех тесно связанных, но самостоятельных явлений — *наследственности, роста и развития*. Действительно, чтобы из одной инфузории, одной кошки, одной березы стало две, необходимо, во-первых, чтобы потомство было похоже на родителей (наследственность), а во-вторых, чтобы только что разделившаяся инфузория, новорожденный котенок или росток березы могли бы стать такого же размера, как их родители (рост). А для сложных многоклеточных организмов, таких, как животные или растения, необходимо и третье — способность к развитию. Необходимо потому, что появление нового многоклеточного организма происходит не в результате деления всего родительского организма (как у инфузории), а за счет только малой его части — одной клетки — яйца. Куриное яйцо не похоже на курицу, так же как желудь не похож на дуб. Они не только значительно меньше, они совсем иначе и значительно проще устроены. Их переустройство, усложнение, появление всех свойств и органов взрослого организма и есть развитие. Так как организм развивается таким же, как родители, и по размеру, и по строению, развитие тесно связано и с ростом, и с наследственностью. Особенно с наследственностью. В этой книжке мы и рассмотрим эту связь, расскажем, что сегодня известно науке о том, почему организм развивается таким же, как его родители.

Рассматривая родословную любого организма — растения, животного или человека, — мы видим, что в течение сотен, тысяч, а часто и миллионов поколений потомки оставались похожими на своих предков. В янтаре — древней смоле — мы находим застывших в ней насекомых, которые миллионы лет назад были такими же, как сейчас. Основные признаки человека, жившего миллион лет назад, не отличались от тех же признаков современного человека. Многие ныне живущие животные морфологически не изменились за сотни миллионов лет: млекопитающее опоссум появилось примерно 130 миллионов лет назад, ящерица гаттерия — свыше 150, а некоторые двусторчатые моллюски — около 400 миллионов. При этом тут же надо ответить на два вопроса, которые, естественно, возникли у читателя: первый — а как же эволюция? Ведь человек не всегда был человеком? А нынешние моллюски? Какими бы древними они ни были, когда-то они

произошли от других моллюсков, ныне не существующих. И это, конечно, верно. Но эволюция происходит медленно, ее скорость несравнима со скоростью смены поколений, и если мы рассматриваем тот или иной вид, мы можем утверждать, что в течение значительного времени он практически не изменился. Для человека это миллион лет или, приблизительно, 40—50 тысяч поколений, а для других животных — миллионы поколений, в течение которых они оставались неизменными.

И второй вопрос — можно ли говорить, что потомки похожи на отдаленных предков, если мы хорошо знаем, что у людей дети часто не похожи на своих родителей?

Однако отличаются дети от родителей обычно в мелких, второстепенных деталях, и происходит это не потому, что аппарат наследственности не очень точен, а как раз наоборот, потому что он слишком точен. Он сохраняет в детях черты не только отца и матери, но и двух дедушек и двух бабушек, четырех прадедушек и четырех прабабушек и т. д. Сочетание всех этих черт, в большей мере случайное, и приводит к тому, что такие детали, как черты лица, рост или цвет волос и глаз у детей, часто отличаются от родительских. Но основные признаки, признаки вида, свойственные всем людям, всем кошкам, всем мухам и всем березам, сохраняются неизменными тысячи и миллионы поколений.

Было бы неправильно, однако, рисовать этот ряд поколений как непрерывный ряд взрослых людей. Ведь в каждом поколении происходит развитие от одной клетки — яйца до взрослого человека и кончается опять одной клеткой — яйцом. (Для простоты мы временно не будем говорить об отцовском организме и его половой клетке — сперматозоиде. О роли процесса оплодотворения будет сказано ниже). Следовательно, правильнее рисовать ряд так: яйцо — организм — яйцо — организм — и так тысячи раз. Но и это не совсем точно. Рассмотрим развитие одного поколения от яйца до яйца.

Яйцо — это клетка, и организм построен из клеток. Клетки возникают только из клетки. Развитие начинается с того, что яйцо делится на две клетки, затем на 4, на 8, на 16 и т. д. Клеток делается все больше, из них образуются все органы, в том числе и половые железы, в которых потом возникает яйцо — родоначальная клетка следующего поколения. Если проследить происхождение этого яйца, то легко видеть, что оно образовалось путем деления родительской клетки, та появилась тоже в результате деления. Так, проследив ретроспективно 20—40 клеточных поколений, мы дойдем до исходной клетки — яйца. Следовательно, в пределах одного развивающегося организма — от яйца до яйца — имеется непрерывный ряд клеток. Это позволяет нам временно забыть об

остальных клетках взрослого организма и рассматривать только тот ряд клеток, который идет от яйца к яйцу.

В биологии этот прямой путь клеток от яйца к яйцу называется «зародышевый путь». Теперь, вернувшись к многотысячному ряду поколений, мы видим, что имеет смысл рассматривать его как ряд зародышевых путей или как один непрерывный ряд клеток. Надо только не забывать, что в этом ряду от клетки к клетке передаются сведения (информация) не только о самих этих клетках, но и обо всем организме. Ведь в каждом поколении яйцо дает начало не только клеткам зародышевого пути, а всем клеткам организма.

Если ряд десятков тысяч человеческих поколений — это ряд сотен тысяч клеточных поколений, то значит в каждой клетке этого ряда сохраняется и передается по зародышевому пути вся та информация о строении человека, которая необходима для его развития. В каждом поколении эта информация попадает в яйцо, с которого начинается развитие, и именно благодаря ей из яйца развивается человек. В том, чтобы сохранить эту наследственную информацию, и состоит биологический смысл жизни клеток, составляющих зародышевый путь.

Но если биологический смысл зародышевого пути состоит в том, чтобы передать наследственную информацию от поколения к поколению, то и смысл жизни целого организма состоит тоже только в этом — оставить потомство. А если так, то встает вопрос: к чему все остальные клетки организма, кроме клеток зародышевого пути? Потомства они не оставляют и умирают вместе с организмом. Очевидно, что биологический смысл их существования состоит в том, чтобы защитить клетки зародышевого пути, обеспечить их размножение и передачу следующему поколению. Эти так называемые соматические клетки (в отличие от клеток зародышевого пути — половых клеток) образуют как бы защитный «чехол», состоящий из кожи, мышц, костей, мозга. У растений этот «чехол» состоит из клеток корней, стебля, листьев, лепестков и тычинок цветка. Чем выше развит организм, тем сложнее устроен этот «чехол». У высших животных он способен активно искать пищу, прятаться от врагов, заботиться о потомстве, приспособливаться к изменившимся условиям среды. Таким образом происходит разделение труда — половые клетки несут в себе наследственную информацию и передают ее потомству, соматические клетки эту передачу обеспечивают. При этом надо помнить, что единственная информация, которую передают половые клетки, — это информация о строении организма, т. е. о соматических клетках. Поэтому решать вопрос о том, кто кому служит или «что главнее», бессмысленно.

Что определяет передачу наследственных свойств

Итак, наследственность от родителей к детям передается через клетку — яйцо, а потом, в течение жизни организма, она сохраняется в клетках зародышевого пути. Ну, а где хранится наследственность внутри клетки? Есть ли и в клетке разделение труда? Несомненно.

Уже давно стало ясно, что за хранение и передачу наследственных свойств отвечает клеточное ядро, а не остальная масса клетки — цитоплазма. Особенно наглядно это демонстрируется в недавних опытах по пересадке ядер между различными видами лягушек. Английский ученый Дж. Гёрдон удалял ядро из яйца мелкой и светлой лягушки, а на его место помещал ядро, взятое из клетки зародыша другого вида лягушки — крупной и темноокрашенной. Таким образом получался «гибрид», у которого только ядро принадлежало одному виду, а вся остальная масса яйца — другому. Напомним, что в яйцах лягушки объем цитоплазмы почти в 20 тысяч раз больше объема ядра. И тем не менее из такого «гибридного» яйца развивалась крупная темная лягушка — строго по ядру. Никаких признаков того вида, которому принадлежала цитоплазма, у этих лягушек не было. Несколько иначе были поставлены опыты академиком Б. Л. Астауровым. Яйца бабочки одного вида тутового шелкопряда *Bombyx mori* были оплодотворены сперматозоидами другого вида *Bombyx mandarina*. Собственное ядро яйца предварительно убивали нагреванием или рентгеновскими лучами. Развитие шло за счет ядра, образованного из сперматозоидов отцовского вида. В итоге получался «гибрид» — цитоплазма одного вида (материнского), а ядро — другого (отцовского). И всегда гусеницы, а затем бабочки, которые развивались из таких яиц, по всем признакам были похожи на отца¹.

Ну, а что отвечает за передачу наследственности внутри клеточного ядра? Генетики установили, что передача наследственности определяется особыми структурами ядра — хромосомами — нитями, вдоль которых располагаются гены, ответственные за передачу всех наследственных признаков организма. Хромосомы обладают уникальной способностью — удваиваться, и при делении клеток в каждую из них попадают такие же гены, которыми обладала родительская клетка. Благодаря этому механизму нынешние люди имеют практически те же гены, которые имели наши предки сотни тысяч лет назад.

¹ Более подробно см. сб. «Генетика: наука и практика». М., «Зна-ние», 1968.

Итак, ген — это небольшой участок хромосомы, определяющий наследственную передачу одного признака. Вся хромосома имеет длину порядка 1—10 μ , а содержит она тысячи генов. Отсюда следовало бы, что один ген имеет длину порядка 10—100 ангстрем (1 ангстрем — одна десяти тысячная микрона или одна десятимиллионная миллиметра). Но это не так. Хромосома — это плотно уложенная спираль, и в действительности ген — это нить толщиной всего в 20 Å и длиной в 1000—10 000 Å . Откуда этот расчет, будет видно дальше.

В поисках того, что определяет наследственность и развитие, мы пришли от организма к половой клетке, к ее ядру, к хромосомам и наконец, к генам. Ну, а как построен сам ген? На этот вопрос отвечает молекулярная генетика или молекулярная биология. Хромосома построена всего из двух видов молекул, т. е. из двух видов веществ — белков и так называемой дезоксирибонуклеиновой кислоты, или сокращенно ДНК. О ДНК сейчас написаны десятки книг и брошюр, и мы скажем о ней здесь совсем кратко. Наследственная информация содержится именно в ДНК. И если говорить строго, именно ДНК и только ДНК образует непрерывный ряд, сохраняясь почти неизменной в течение тысячелетий, а вся клетка зародышевого пути и даже белок хромосом играют вспомогательную, т. е. соматическую роль. ДНК — это длинная цепочка, состоящая из тысяч нуклеотидов четырех видов, которые чередуются в ней в различном порядке. В одном гене содержится 300—3000 нуклеотидов, а так как размер одного нуклеотида 3,5 Å , то нетрудно подсчитать длину гена (1000—10 000 Å). Той особенностью ДНК, которая сделала именно ее наследственным веществом, является ее способность к самовоспроизведению, к удвоению. Этот процесс лежит в основе того, что ДНК яйца, многократно удваиваясь, такой же неизменной попадает во все миллиарды клеток взрослого организма. До тех пор, пока удвоение ДНК идет без ошибки, наследственность сохраняется неизменной. Но если при очередном удвоении по тем или иным причинам произойдет ошибка, то эта ошибка уже не может исправиться и измененная наследственность будет сохраняться и передаваться потомкам тысячи лет. (Если, конечно, в результате этой мутации организм не погибнет, а так чаще всего и бывает. Сохраняются только те редкие мутации, которые приводят к полезным для организма изменениям.)

Итак, наследственная информация, которая передается от родителей к детям, заключена в молекулах ДНК, записана или закодирована в виде последовательности нуклеоти-

дов так же, как мысли и чувства писателя, как бы сложны они ни были, записываются в виде последовательности букв. Из порядка букв еще не сразу становится очевидна мысль. Буквы складываются в слова, слова в фразы. Иногда нужны десятки фраз, чтобы читатель понял то, что хочет сказать автор. Как из букв складываются слова, мы знаем очень хорошо, как из слов складываются фразы, мы, как правило, тоже знаем, хотя это уже сложнее. Но вот объяснить, как из фраз рождается та или иная мысль, удастся далеко не всегда, особенно если речь идет о художественном произведении. Совершенно также обстоит дело с генетическим кодом ДНК и его «превращением» в свойства организма, т. е. с реализацией генетической информации в развитии. Лучше всего мы знаем первый этап, как последовательность нуклеотидов в ДНК гена определяет построение белковой молекулы. Довольно много, но далеко не все, мы знаем о следующем этапе — как функционирует молекула белка, как она определяет направление и характер обмена веществ, но дальнейшие этапы — образование органов, появление всех других признаков и свойств организма для нас, как правило, не известны.

Белок — это тоже цепочка, звеньями которой являются относительно простые соединения — аминокислоты. В белках встречаются до 20 различных типов аминокислот. Соединение многих аминокислот в цепочке — полипептид. Аминокислоты отличаются разными химическими группами, определяющими их свойства. Свойства белка (полипептида) зависят от того, какие аминокислоты и в каком порядке составляют цепочку. Порядок аминокислот в полипептиде называют *первичной структурой* белка. Белковая цепочка особым образом закручивается. Это закручивание называют *вторичной структурой* белка; показано, что она целиком определяется первичной структурой. Полипептидная цепочка у большинства белков свернута и уложена определенным образом. Свертывание белковой молекулы — ее *третичная структура* — тоже определяется первичной и вторичной структурой. Говорят еще о *четвертичной структуре* — соединении нескольких полипептидов в одну белковую молекулу.

Молекулы белка, как правило, ферменты. Их главная особенность, которую не удастся воспроизвести на искусственных катализаторах, — высокая специфичность, т. е. способность в десятки и сотни тысяч раз ускорять только строго определенную химическую реакцию. В организме одновременно происходят тысячи различных химических реакций, и для каждого вида реакций существуют свои ферменты, которых, следовательно, тоже тысячи. Каким же образом белки, состоящие в общем-то из тех же аминокислот, оказываются такими различными по своим ферментным свойствам и такими специфичными? Это достигается благодаря слож-

ности и разнообразию их третичной и четвертичной структуры. А третичная и четвертичная структура, как мы теперь знаем, однозначно определяется первичной, т. е. порядком аминокислот в белке. Каждый ген определяет синтез одного типа белка, с одной определенной первичной структурой. Гены различаются только порядком нуклеотидов в ДНК. Следовательно, для того чтобы объяснить, как гены определяют свойства белка, надо объяснить, как порядок нуклеотидов определяет порядок аминокислот в полипептиде. Эта так называемая проблема генетического кода была успешно решена в течение последних пяти-семи лет.

Каждой из двадцати аминокислот соответствует определенный порядок из трех нуклеотидов ДНК. Так как из четырех по три можно составить 64 комбинации или триплета, то для каждой аминокислоты обычно существует два-три похожих триплета. Кроме того, существуют специальные триплеты, означающие начало белковой молекулы и ее конец. Их можно сравнить с большой буквой и с точкой, которыми начинается и кончается написанная фраза. Синтез белка происходит в основном в цитоплазме клеток, а ДНК находится в ядре. Следовательно, должен существовать механизм, переносящий информацию из ядра в цитоплазму. Такой механизм существует. Он состоит в том, что на ДНК, около одного из генов, синтезируется молекула рибонуклеиновой кислоты (РНК), которая как бы копирует последовательность нуклеотидов в ДНК. Молекула РНК, переносящая в цитоплазму информацию о последовательности нуклеотидов в ДНК, так и называется—информационная РНК. В цитоплазме находятся специальные структуры—рибосомы, на которых и происходит синтез белка. В рибосоме параллельно информационной РНК образуется молекула белка. Порядок аминокислот в ней не случайный, он однозначно определен информационной РНК, а еще раньше—ДНК¹. То есть поставленная нами задача, как последовательность нуклеотидов определяет последовательность аминокислот, оказывается в первом приближении ясной. В действительности весь этот процесс намного сложнее, некоторые его детали для нас до сих пор неясны. Однако прогресс в этой области молекулярной биологии идет очень быстро и поэтому проблему синтеза белка в принципе можно считать решенной.

Синтезированный полипептид свертывается, образуя вторичную, третичную, а затем и четвертичную структуру. Он начинает управлять определенной химической реакцией—из-

¹ Подробнее этот процесс описан в брошюре А. Н. Белозерского «Молекулярная биология—новая ступень познания природы». М., «Знание», 1967, и А. Н. Майсурыана и С. Е. Бреслера «Биохимические основы наследственности». М., «Знание», 1967.

менять обмен веществ. Так гены контролируют процессы, происходящие в клетках.

Когда начинается развитие?

Началом развития принято считать момент оплодотворения. Оплодотворение состоит в слиянии женской половой клетки — яйца с мужской половой клеткой — сперматозоидом. При этом ядро яйца сливается с мужским ядром и отцовские и материнские хромосомы оказываются в одном общем ядре, ядре развивающегося зародыша. Возникает новая генетическая комбинация — к наследственным признакам, передаваемым от дедушек и бабушек материнской стороны, присоединяются признаки дедушек и бабушек с отцовской стороны. В ходе оплодотворения таким образом создается новый генотип, и все дальнейшее развитие является его реализацией. Однако действительно ли все происходит именно так? Это можно проверить.

Из только что оплодотворенного яйца можно осторожно извлечь ядро или, еще проще, убить его большими дозами ультрафиолетовых или рентгеновских лучей, которые поражают ядра в первую очередь. Тем не менее такой безъядерный зародыш начинает свое развитие внешне совершенно нормально. Безъядерная икринка лягушки или рыбы делится много раз до тех пор, пока из них, как и в норме, не образуется многоклеточный шарик — бластула. На этом развитие останавливается. Очевидно, дальше ядра действительно необходимы. Но если раннее развитие может идти и без ядер, то, следовательно, в цитоплазме яйца уже имеется информация о том, как должны протекать эти самые ранние стадии развития. Откуда же эта информация взялась, если мы твердо знаем, что наследственная информация передается только хромосомами ядер?

Яйцо возникает не сразу, а формируется постепенно, в ходе длительного процесса овогенеза, когда обычная маленькая клетка начинает расти, увеличиваясь в десятки тысяч раз, и принимать все особенности строения яйца. Этому процессу роста обычно помогают окружающие клетки — в них синтезируются вещества, которые как бы инъецируются в растущее яйцо. Но особенно активно в ходе овогенеза собственное ядро будущего яйца. Оно увеличивается во много раз, иногда его можно видеть даже невооруженным глазом. Хромосомы в таком ядре удлиняются, на них появляются своеобразные выросты, делающие их похожими на ершик или на щетки, которыми в старину чистили керосиновые лампы. Их так и называют «ламповые щетки». Необычная форма этих хромосом свидетельствует о их высокой синтетиче-

ской активности, и действительно, биохимические исследования показывают, что синтез РНК на «ламповых щетках» идет особенно интенсивно. Это и не удивительно, ведь одному ядру приходится обеспечивать генетической информацией огромную массу цитоплазмы, в тысячи раз большую обычной клетки.

Основную часть этой массы составляют запасные питательные вещества — желток. В зависимости от характера развития животного запасы эти могут быть большими или меньшими. У многих морских животных — морских ежей, звезд и других — запасы эти маленькие, их зародыш развивается в яйце недолго и уже на стадии бластулы выходит из оболочек и начинает самостоятельно передвигаться, а затем и питаться. Не нужны большие запасы желтка и яйцам осынаездника. Она откладывает их в тело парализованной гусеницы, которая и служит запасом питания для зародыша. Почти нет желтка и в яйцах млекопитающих животных — мать снабжает зародыша питанием с самого начала развития. Другое дело яйца амфибий и рыб — весь запас питания, необходимый для развития головастика или малька, они должны иметь заранее. Еще больше эти запасы в яйцах пресмыкающихся и птиц — они содержат не только запасы пищи, но и запасы воды (белок яйца).

Однако образование питательных запасов отнюдь не все, что происходит в овогенезе. Более важно формирование тех особенностей яйца, которые делают эту клетку способной к развитию. Тут и особая структура поверхности яйца, и некоторые специальные гранулы внутри его, и какие-то процессы жизнедеятельности, которых мы еще не знаем. В результате овогенеза возникает особая клетка, которая не просто больше соматических клеток, она и иначе построена. С одной стороны, она достаточно проста, чтобы из нее могли создаваться более сложные структуры, а с другой — достаточно сложна, чтобы обеспечить построение этих структур. Следует ли считать, что ранние стадии развития, которые могут проходить в отсутствие ядра, не определяются наследственностью? Конечно, нет! Просто наследственный аппарат участвует в их образовании заранее, в процессе овогенеза. Высокая активность в овогенезе хромосом — «ламповых щеток» — и есть участие специальных генов в обеспечении ранних (и не только ранних) процессов развития.

Таким образом, в оплодотворенном яйце мы можем различить как бы две формы наследственности — одну еще совершенно не реализованную в виде хромосом и вторую уже частично реализованную в виде структур яйца, необходимых для ранних этапов развития. Так что же нам называть началом процесса развития, — момент ли оплодотворения, как это обычно принято, или начало реализации генетической ин-

формации в овогенезе, или, наконец, стадию бластулы, когда начинают работать собственные ядра зародыша, несущие не только материнскую, но и отцовскую информацию? Строгого ответа на этот вопрос быть не может, как не может его быть ни по одному вопросу, в основе которого лежит: *как называть?* Это вопрос удобства, и может быть удобнее началом развития по-прежнему считать оплодотворение. В данном случае для нас существенно познать смысл каждого явления и понять, что реализация генетической информации в развитии не связана собственно с оплодотворением, она начинается задолго до него.

В чем же в таком случае биологический смысл процесса оплодотворения? Действительно, мы знаем достаточно много примеров вполне нормального развития и без оплодотворения. Это так называемый естественный партеногенез. У пчел, например, самцы — трутни развиваются из неоплодотворенных яиц. Естественный партеногенез наблюдается у многих видов низших животных, встречается у рыб и пресмыкающихся. У многих животных, у которых партеногенез в природе не наблюдается, он может быть получен искусственно. Все это показывает, что оплодотворение является необязательным моментом развития. Вместе с тем мы знаем, что огромное большинство организмов каждый новый цикл развития начинают с оплодотворения, а у тех организмов, которые обычно размножаются вегетативно (многие растения, простейшие, низшие животные), существуют сложные механизмы, рано или поздно обеспечивающие процесс оплодотворения. Даже у бактерий не так давно был открыт аналогичный процесс. Все это показывает, что оплодотворение необходимо не столько данному организму, сколько виду в целом. И это действительно так.

Процесс оплодотворения, как мы теперь знаем, состоит в смешении двух наследственностей — отцовской и материнской, а если точнее, то отцовской линии предков и материнской линии предков. В результате оплодотворения животные, образующие одну популяцию, т. е. живущие в одной местности и встречающиеся друг с другом, обмениваются генетической информацией. Такой обмен крайне необходим для процесса эволюции — полезные мутации, случайно возникнув у одного животного, сравнительно быстро, через несколько поколений распространяются по всей популяции, комбинируются с другими полезными мутациями и тем значительно ускоряют эволюцию.

Необходимый, как мы выяснили, для эволюции процесс оплодотворения требует сближения половых клеток, т. е. подвижности хотя бы одной из них. Для выполнения этого требования в эволюции произошло своеобразное «разделение труда» — одни половые клетки (женские) неподвижны, но

зато несут в себе кроме генетического аппарата (хромосом) все необходимое для развития — цитоплазму яйца. Другие половые клетки (мужские) несут в себе только генетический аппарат, а вся остальная их структура служит для того, чтобы двигаться, достичь яйца и войти в него. Одновременно с привнесением в яйцо отцовских хромосом сперматозоид вызывает в яйце ряд сложных процессов, связанных с началом развития. Проникая в яйцо; он как бы сигнализирует, что для развития все необходимые условия созданы. Существует разновидность серебряного карася, у которого не бывает самцов, — развитие икры происходит партеногенетически. Однако для того, чтобы такое развитие началось, необходимо, чтобы в икринку проник сперматозоид любого другого вида рыб. Он только побуждает яйцо к началу развития, а в дальнейших процессах развития не участвует.

В заключение нам необходимо рассмотреть еще один вопрос, связанный с оплодотворением. При слиянии мужского и женского ядер образуется новое ядро, содержащее хромосомы обоих ядер. Казалось бы, в этом случае в каждом новом поколении число хромосом должно удваиваться и удваиваться. Этого, однако, не происходит. Число хромосом — такой же постоянный признак, как число рук и ног. Дело в том, что в ходе созревания яйца и образования сперматозоида число хромосом в них уменьшается вдвое, редуцируется.

При оплодотворении нормальное, двойное число хромосом снова восстанавливается. Но дело не только в этом. Если сравнить несколько яиц от одной самки, оплодотворенных одним самцом, среди них не окажется ни одной идентичной пары. Хромосомы двух «дедушек» и двух «бабушек» образуют огромное число комбинаций, в результате которых в одной семье все братья и сестры (кроме однояйцевых близнецов) в той или иной мере отличаются друг от друга.

Таким образом, начало развития — оплодотворение — связано с рядом сложных процессов, которые создают большое генетическое разнообразие потомства и производят обмен генетической информацией внутри популяции, как бы велика она ни была. Еще раз следует напомнить, что обычно эти генетические различия внутри популяции невелики и не затрагивают развитие основных признаков организма.

Первые этапы развития зародыша

Как бы сложно ни было организовать яйцо, это всего лишь одна клетка, а развитие начинается прежде всего с создания многоклеточного организма. Яйцо делится сначала на 2 клетки, потом на 4, на 8 и т. д. Если желтка в яйце ма-

ло, то оно делится целиком и довольно равномерно. В яйцах, содержащих больше желтка (амфибии), деление неравномерно — клетки на верхнем полюсе (где меньше желтка) мельче и их больше, а на нижнем полюсе крупнее (и их, естественно, меньше). Если желтка еще больше (яйца рыб), то деление неполное — оно охватывает только верхний полюс яйца — масса желтка на нижнем полюсе так и остается неразделенной. Наконец, у птиц развивающиеся клетки образуют вначале только тонкий пласт на поверхности желтка.

В результате нескольких делений образуется зародыш, состоящий из нескольких тысяч клеток, пока очень похожих друг на друга. Это ранняя стадия развития — **бластула**. Бластула морского ежа представляет собой полый шарик, стенки которого образованы одним слоем одинаковых клеток. У лягушки клетки на верхнем полюсе мельче, чем на нижнем, и окрашены иначе — верхние клетки черные или коричневые, нижние белые или желтоватые. Но опытный глаз заметит и еще некоторые отличия. На одной стороне яйца лягушки, на уровне экватора, темная окраска клеток несколько бледнее, чем на другой. По форме этот участок напоминает серп, и его так и называют — «серый серп». Появляется он очень рано — вскоре после оплодотворения. Это означает, что с самого начала развития в яйце, а следовательно, и в бластуле амфибий, можно различить, какая часть бластулы станет впоследствии спиной, а какая животом, где будет голова и где хвост будущего головастика. Таким образом, равенство клеток на бластуле в значительной степени внешнее, в действительности клетки уже «знают», какая часть тела — передняя или задняя, правая или левая — из них получится.

Однако «знание» это, во-первых, очень неточно, а во-вторых, очень нетвердо. Неточно потому, что в клетках зародыша еще нет никаких особенностей, которые бы указывали тот орган или ту ткань, которая из этой клетки получится. В бластуле лягушки из клеток верхней части образуются эпителий кожи, хрящи головы, пигментные клетки кожи, а также нервная система. Но, хотя судьба у этих клеток различна, пока они абсолютно ничем не отличаются друг от друга. Многочисленные опыты показали, что они и в самом деле совершенно идентичны. Аналогичным образом из клеток области серого серпа (на будущей спинной стороне у экватора) впоследствии образуются хорда, мышцы, кости, соединительная ткань, почки, сердце, сосуды и кровь, а из клеток нижней части бластулы — кишечник и все его выросты — печень, легкие и т. д. Итак, клетки «знают» только группу тканей, в которую входят, но «не знают» точно, что же именно каждая из них должна образовать. Но даже и эти скромные «знания» на стадии бластулы не тверды. Это показывает простой опыт.

Возьмем зародыш лягушки или тритона на очень ранней стадии, когда он состоит всего из двух клеток, и разделим его пополам с помощью тонкой волосяной петли. Клетки, отделенные друг от друга, продолжают развиваться дальше. Мы можем ожидать, что из каждой получится соответственная половина зародыша (какая — можно предсказать по положению верхнего и нижнего полюсов и серого серпа). Но в действительности обычно получается совсем иное — каждая половина развивается в целого зародыша. Можно аккуратно разрезать на две половинки и бластулу, где уже тысячи клеток, и все равно из них разовьются целые зародыши. Аналогичные опыты проделывает природа с человеком. Так называемые однояйцовые близнецы образуются из двух половинок зародыша, отделившихся друг от друга. Непрочность «знания» клеток своей судьбы доказывается также опытами с пересадками — перемещая части зародыша с места на место, мы обычно получаем не то, что должно было бы из них получиться, а то, что получается из клеток, среди которых они оказались.

Но вот наступает следующий этап развития. Если до сих пор отличия между клетками почти не обнаруживались, то теперь они проявляются очень резко, и выражается это в различном их поведении. Клетки, вернее целые клеточные пласты, начинают перемещаться относительно друг друга. Если до сих пор в бластуле морского ежа на глаз трудно было различить верх или низ, то теперь эти полюса различаются очень четко: на нижнем полюсе клетки начинают втягиваться внутрь полости бластулы. Это похоже на то, как вминают проколотый мячик. То, что втягивалось, — это кишка зародыша. Между кишкой и наружной стенкой проникают отдельные клетки, образующие третий, промежуточный слой клеток. Теперь у зародыша можно различить три вида клеток — *наружный слой — эктодерму, внутренний — энтодерму и промежуточный — мезодерму*. Эта стадия развития называется **гаструла**. У зародышей лягушки гастрюляция идет несколько иначе, но и там происходит втягивание, вворачивание, в результате которых образуются те же три слоя. Верхняя часть бластулы обрастает вокруг всего зародыша и образует эктодерму, нижняя оказывается в середине и называется энтодермой, клетки из области серого серпа проникают между энтодермой и эктодермой, образуя мезодерму. У птиц, рыб и млекопитающих гастрюляция имеет свои особенности, но кончается она тем же образованием трехслойного зародыша.

Нельзя сказать, что при гастрюляции возникает что-то совсем новое — реализуются те небольшие различия, которые уже имелись в яйце после оплодотворения. Но теперь это уже не те слабые и нестойкие различия в виде неодинаково-

то количества желтка или окраски — это три различных вида клеток, отличающихся по своим биохимическим свойствам, поведению и способностям к последующему развитию. Теперь при любой операции или пересадке части гаструлы с места на место их способности к развитию, к дифференцировке строго ограничены — из мезодермы может развиваться только то, что получается из нее в нормальном развитии; тоже справедливо для эктодермы и энтодермы.

Наступает следующий этап развития. Та часть эктодермы, которая тянется вдоль спинной стороны зародыша, свертывается в трубку — зачаток нервной системы: из передней части этой трубки образуется головной мозг, а из остальной — спинной. Мезодерма также дифференцируется на ряд зачатков — под нервной трубкой образуется спинная струна — хорда. Позже она исчезнет и заместится позвоночным столбом. По обе стороны от хорды из мезодермы образуются мышцы спины. Из остальных частей мезодермы возникают соединительная ткань, кровеносная система и т. д.

Следовательно, если в начале развития можно было различать всего три вида клеток, то в короткое время число различных зачатков быстро увеличивается и формируются основные органы и ткани зародыша. По мере развития судьба клеток определяется все точнее и точнее, а способности их к превращению друг в друга уменьшаются: клетки дифференцируются. Шарик однородных клеток — бластула — превращается в сложноустроенный организм, такой же, каким были его родители.

Чем определяется дифференциация клеток

Самые тщательные наблюдения и опыты по разделению яйца на клетки показывают, что как ни сложно организовано яйцо морского ежа, лягушки или некоторых других животных, в нем содержится не более трех различных областей или зон, чем-то отличающихся друг от друга. У других животных — червей, моллюсков, асцидий — таких зон несколько больше — до 5—6. Дополнительные возможности дифференцировки возникают за счет определенных количественных различий внутри этих зон. Но совершенно очевидно, что и по числу органов, и по глубине различий между ними взрослый организм устроен намного сложнее, чем цитоплазма яйца, и что в процессе развития происходит не просто выявление различий, уже существующих в яйце, а действительная дифференцировка — реализация наследственной информации, содержащейся в ядрах зародыша. Этот вывод, само собой ра-

зумеющийся для генетика, не кажется, однако, простым и очевидным для эмбриолога. Ведь ядра в разных клетках выглядят очень похожими, а дифференцируются эти клетки по-разному. Как же клетки «узнают», кем им быть?

Одно из первых решений этой проблемы было предложено Августом Вейсманом. Смысл его теории состоял в том, что в ходе клеточных делений наследственное вещество (хромосомы) распределяется между клетками неравномерно — клетки получают различные гены, и окончательная дифференцировка зависит от того, какой ген куда попадает. У этой теории в свое время были некоторые основания, но окончательно ее неверность была доказана только в последнее пятидесятилетие.

Американские ученые Бриггс и Кинг разработали метод пересадки ядер из зародыша в яйцо. Вкратце состоит он в следующем: из зрелого яйца лягушки тонкой иглой извлекается собственное ядро (или убивается ультрафиолетовым светом), и на его место пересаживается ядро, взятое из клеток другого зародыша. Уже в первых опытах оказалось, что ядра, пересаженные со стадии бластулы, обеспечивают нормальное развитие: в яйце с пересаженным ядром начинается нормальное дробление, образование бластулы, гаструлы и т. д. и в конце концов развитие головастика и взрослой лягушки. Такое же полноценное развитие позже было получено, когда пересаживали ядра, взятые из достаточно дифференцированных клеток — из стенки кишечника, из развивающейся мышцы, из зачатка глаза. Все это показывает, что по мере развития и специализации клеток генетическая информация, содержащаяся в каждом ядре, не уменьшается — все гены остаются на месте и в соответствующих условиях способны обеспечить развитие целого организма.

Между прочим сохранение всей генетической информации в дифференцированных клетках и методика пересадки их ядер в безъядерное яйцо открывают в перспективе (вероятно, не слишком далекой) интереснейшие и важнейшие для человечества возможности. Каждый организм, развившийся из такого пересаженного ядра, будет точной генетической копией того животного, от которого было взято ядро. Это означает, что из крошечного кусочка ткани (например, кишечника) можно получить сотни совершенно одинаковых генетических «близнецов». Нет оснований сомневаться, что техника таких ядерных пересадок в дальнейшем будет усовершенствована и распространена не только на земноводных, но и млекопитающих. А это, в свою очередь, означает, что, используя кусочки ткани высокопродуктивных или редких животных, мы можем «вырастить» из них сотни их генетических близнецов.

Второе решение проблемы дифференцировки клеток было

предложено одним из основателей современной генетики Томасом Морганом. Он предположил, что, хотя во всех клетках сохраняется полный набор хромосом и генов, работает в каждой клетке только часть генов, необходимая для дифференцировки клеток данного типа. В настоящее время эта теория общепринята.

Одним из доказательств того, что в разных клетках действительно функционируют разные гены, служат наблюдения за проявлением мутаций. *Нарушение структуры гена, изменение порядка нуклеотидов в ДНК называют мутацией.* Оно приводит к прекращению синтеза соответствующего белка или к появлению ненормального белка. В конечном итоге это выражается в нарушении развития тех признаков, которые этим геном определяются.

Очень редко мутации проявляются во всех органах и тканях зародыша, чаще поражается только какой-либо один вид ткани. Так, например, существует целая группа мутаций, приводящих к нарушению развития хряща и затем костей скелета. Одни из этих мутаций приводят к недоразвитию всех костей скелета, другие затрагивают только осевой скелет — череп и позвоночный столб, третьи касаются только конечностей, четвертые, наконец, поражают только задние или только передние конечности. Это показывает, что для развития хрящевых клеток необходима функция многих генов, но одни гены работают во всех клетках хряща, другие только в клетках осевого скелета, третьи — только в конечностях и т. д.

Нередко мутации затрагивают только один-единственный вид клеток. Так, например, у цыплят известна мутация «шейкер», т. е. трясун. Вылупившийся из яйца цыпленок сначала совершенно нормален, но затем он теряет равновесие, не может попасть клювом в зерно и в конце концов погибает от голода. Оказалось, что у этих цыплят нарушен отдел мозга, ответственный за равновесие — мозжечок, а в нем поражен только один вид клеток, так называемые клетки Пуркинье. Характерно, что функция гена, мутация которого называется «шейкер», проявляется не сразу, а на довольно поздней стадии развития. У мышей известна мутация «дварф» — карлик. Она как будто бы затрагивает все ткани мышонка. Однако в действительности у этих мутантов поражены только клетки гипофиза — железы, ответственной за синтез гормона роста: если мышатам «дварф» вводить этот гормон, они вырастают совершенно нормальными. Разные гены функционируют не только в разных тканях, но и на разных стадиях развития. У дрозофилы известно много так называемых летальных мутаций, т. е. приводящих к смерти. Однако одни летальные мутации вызывают смерть в яйце; другие у личинки, третьи поражают взрослую муху.

Активность генов удалось наблюдать прямо под микроскопом. Оказалось, что у личинок тех же дрозофил, а также у личинок других двукрылых в слюнных железах хромосомы необычно велики, примерно в тысячу раз больше хромосом обычных клеток. Это позволило рассмотреть и исследовать детали их строения и функции. На «гигантских» хромосомах в некоторых определенных местах были обнаружены своеобразные вздутия. Оказалось, что в этих местах осуществляется синтез РНК, т. е. происходит интенсивная функция гена. На разных стадиях развития положение этих вздутий — их называют пuffs — меняется. Оно различно также и в разных тканях. Таким образом, в каждой клетке функционирует только часть генов; для каждого типа ткани и для каждой стадии развития характерен свой набор активных генов. Конечно, часть генов работает во многих клетках — это гены, ответственные за дыхание, проницаемость, и другие, общие для всех клеток, функции. Наоборот, есть гены, которые функционируют только в одном виде клеток. Примером этого могут служить эритроциты. Они выполняют единственную функцию — перенос кислорода в крови с помощью специального белка гемоглобина, который заполняет их почти целиком. При дифференцировке эритроцита в основном должны функционировать только те два гена, которые несут информацию о строении гемоглобина (молекула гемоглобина строится из двух полипептидных цепочек, и информацию о последовательности аминокислот в этих цепочках несут два независимых гена). Естественно, что во всех других клетках организма гемоглобина нет и эти два гена не функционируют.

Доказательства равенства генов во всех ядрах и различий их функции были получены и более прямым, химическим путем. Мы помним, что ДНК состоит из двух комплементарных друг к другу цепочек. При нагревании эти цепочки расходятся (ДНК денатурируется), а при медленном охлаждении соединяются опять, восстанавливая прежнюю комплементарность (ДНК ренагурируется). Если взять нагретые нити ДНК из клеток любого органа и попытаться при охлаждении соединить их, «гибридизировать» с нитями ДНК из другого органа, гибридизация легко удастся. Цепочки ДНК из всех видов клеток не отличимы друг от друга, т. е. ДНК во всех органах и тканях одного организма одинакова. Иное дело, если попытаться «гибридизировать» нити ДНК с РНК, которая синтезируется в разных органах. Оказывается, что, во-первых, каждый вид клеток синтезирует РНК только на небольшой части генов, а, во-вторых, только часть этой РНК одинакова в разных клетках, а большая часть различна. В разных тканях и органах работают разные гены. Более того, если взять одну и ту же ткань, но на разных стадиях

эмбрионального развития, то окажется, что по мере развития частично меняется и набор активных генов — одни гены «выключаются», а другие «включаются».

Чем вызывается дифференциальная активность гена

Итак, в понимании механизма реализации наследственности мы сделали еще один шаг — дифференцировка клеток определяется дифференциальной активностью генов. Однако, получив этот ответ, мы тем самым ставим перед собой новый вопрос — чем же вызывается дифференциальная активность генов? Совершенно очевидно, что эти причины не могут лежать в самих генах — гены во всех клетках одинаковые, а развиваются клетки в различных направлениях. Следовательно, те причины, которые вызывают в разных клетках активность разных генов, следует искать вне ядер и, может быть, вне клеток. Выяснение этих причин и молекулярного механизма активации отдельных генов является сейчас одной из важнейших проблем науки о развитии и биологии вообще.

Вряд ли можно сомневаться в том, что первой причиной, вызывающей активацию генов в ядрах зародыша, являются те различия в цитоплазме яйца, которые обнаруживаются вскоре после оплодотворения и приводят к дифференцировке зародыша на эктодерму, мезодерму и энтодерму. Однако само происхождение этих первичных цитоплазматических различий для нас пока не ясно.

Разделение яйца на зоны называется *ооплазматической сегрегацией*. Можно думать, что вещества, определяющие особенности отдельных зон, вначале равномерно распределены по яйцу, а затем как-то обособляются друг от друга. Вещества эти синтезируются в овогенезе и в конечном счете тоже определяются генами. Однако в последние годы особое внимание привлекали данные о роли самого поверхностного слоя яиц, так называемого *кортекса*. Оказалось, что различные опыты с переворачиванием или центрифугированием яиц, во время которых внутреннее содержимое яиц перемешивалось и перераспределялось, еще не обязательно приводят к нарушениям развития. Очевидно существует более жесткая, расположенная на поверхности структура, которая и определяет саму ооплазматическую сегрегацию. Есть опыты, которые показывают это непосредственно. Английскому ученому Кёртису удалось на яйцах лягушки удалить в области серого серпа тонкий поверхностный слой, толщиной всего в 10 м и пересадить его в другое место поверхности яйца. Это место впоследствии и стало мезодермой, втянулось внутрь яйца и т. д. Однако до полного понимания механизмов ооплазматической сегрегации нам еще далеко.

По мере делений вновь образованные ядра расходятся в различные области яйца и оказываются окруженными различными видами цитоплазмы. Это различное окружение и определяет дифференциальную (различную) активность генов в разных зачатках. При этом незначительные, чисто количественные отличия в цитоплазме двух клеток, оказавшихся в разных частях бластулы, могут привести к включению разных генов, что, в свою очередь, приведет к синтезу уже совсем разных белков и тем самым существенно изменит и все свойства этих клеток. Это не означает, однако, что те самые вещества, по которым одна зона яйца отличается от другой (например, пигмент), непосредственно включает те или иные гены. Представить себе, чтобы меньшая концентрация вещества включала один ген, а большая — другой, в принципе не просто. Очевидно, тут существуют специальные промежуточные механизмы, которых мы коснемся ниже.

За счет ооплазматической сегрегации может возникнуть столько видов клеток, сколько в яйце образовалось зон цитоплазмы, или несколько больше за счет количественных различий вдоль одной зоны. Таким образом можно объяснить только первичную дифференцировку и начальные процессы развития в виде гаструляции. Дальнейшая дифференцировка — появление различий между одинаковыми до того клетками — может быть достигнута только за счет воздействий на клетку извне, со стороны других клеток. И действительно, такие воздействия одной ткани на другую были обнаружены. Их называли *эмбриональными индукциями*.

Первой и, вероятно, самой важной индукцией является действие зачатка хорды и окружающей ее мезодермы на лежащую над ней эктодерму. Если клетки будущей хорды и мезодермы, расположенные в центре серого серпа, пересадить под эктодерму на боку или на животе, эта эктодерма образует нервную трубку и затем нервную ткань. Очевидно, что в нормальном развитии нервная трубка возникает над хордой именно потому, что зачаток хорды индуцирует в эктодерме этот путь развития. Можно думать, что зачаток хорды выделяет специфические вещества, способные в клетках эктодермы активировать те гены, которые необходимы для развития нервной ткани.

Эту индукцию изучают уже не один десяток лет. Однако до сих пор все попытки в чистом виде выделить вещества, которые оказывают индуцирующее воздействие, и определить их природу не удалось. Согласно многим данным, индуктор нервной системы — белок. Это, однако, не означает, что его индуцирующее действие строго специфично. Оказалось, что сходным действием обладают многие вещества, выделенные

из самых разных взрослых тканей. Правильнее, очевидно, говорить, что индукцию нервной ткани может вызвать целый класс веществ (хотя в нормальном развитии это делает одно определенное вещество). В таком случае не просто понять, каким образом разные, хотя в чем-то и сходные, вещества вызывают включение одних и тех же «нервных» генов.

Вслед за первичной индукцией нервной системы следует ряд других — зачаток глаза индуцирует образование хрусталика и роговицы, эктодерма и клетки будущей соединительной ткани индуцируют друг друга при формировании из них конечности, почки. Нервная трубка сама становится индуктором и индуцирует в мезодермальных клетках способность дифференцироваться в хрящ. Так, вокруг нервной трубки возникает зачаток позвоночного столба. И только в этом случае индуцирующее вещество удалось получить в чистом виде. Для его выделения пришлось использовать 5 тысяч крошечных эмбриональных нервных трубок, извлеченных из 5 тысяч четырехдневных куриных зародышей. Вещество это оказалось не очень сложным. Его молекулярный вес около 1000, в состав его входят аминокислоты и, вероятно, нуклеотид. Точное химическое строение его выяснить пока не удалось. Одна из причин этих неудач — очень небольшое количество исходного материала и совсем ничтожное количество самих индуцирующих веществ. В каждом случае механизм индукции состоит в активации соответствующих генов, хотя прямых подтверждений этому пока немного. И еще меньше известно о том, каким образом индуктор это делает.

Несколько больше мы знаем о ином способе воздействия одной части организма на другую. Речь идет о действии гормонов, выделяемых в кровь железами внутренней секреции. Химическое строение гормонов, как правило, хорошо изучено¹. В отличие от индукции, гормоны действуют не только на рядом лежащие ткани, а распространяются по всему организму и воздействуют на те клетки, которые к ним чувствительны. Очевидно, гормоны, равнозначно действуя на одинаковые клетки, принципиально не могут привести к появлению различий между ними, т. е. к увеличению числа типов различных клеток. Но действуя в определенное время, они являются как бы сигналом для наступления тех или иных процессов развития. Так, активность щитовидной железы у головастика вызывает у него метаморфоз — превращение в лягушку. Если индуктор определял **место** дифференцировки какой-либо **одной** ткани, то появление гормона определяет **время** дифференцировки **многих** тканей. Под влиянием гормона щитовидной железы — тироксина — у го-

¹ См. А. С. Хохлов, Ю. А. Овчинников. Химические регуляторы биологических процессов. М., «Знание», 1969.

ловастика резорбируется хвост, сокращается кишечник, в коже появляются кожные железы, словом, во всех тканях происходят разные изменения, которые в своей совокупности приводят к превращению головастика в лягушку. Есть данные о том, что действие тироксина на метаморфоз ткани осуществляется посредством включения и выключения различных генов.

У насекомых также имеется гормон, который определяет время наступления одной из важных фаз развития личинки — окукливание. Если этот гормон — экдизон — ввести ранней личинке, она начнет окукливаться преждевременно. В этом случае на примере хромосом слюнных желез удалось наблюдать как бы прямое действие экдизона на гены. Если экдизон ввести личинке комара-хирономуса (эти личинки известны как корм для аквариумных рыб — мотыль), то уже через 5—10 минут у них появляются два новых пуффа (места активной функции генов). Несколько позже возникает ряд новых пуффов, характерных для стадии поздней личинки, приступающей к окукливанию. Можно думать, что экдизон активирует только эти два пуффа, а уже они, в свою очередь, активируют остальные гены. Казалось бы, в этом случае мы наблюдали прямое действие гормона на гены. Это, однако, не так. Мы по-прежнему не знаем, действует ли гормон на гены непосредственно или он лишь вызывает появление в цитоплазме каких-то иных веществ, которые уже действуют прямо на гены. В пользу этой последней точки зрения говорит весьма разнообразная химическая природа гормонов — одни из них сложные белки, другие короткие полипептиды, третьи — стероиды, четвертые, такие, как тироксин, — простые производные аминокислоты. Представить себе единый механизм действия таких разных веществ не легко.

Подводя итог этому разделу, мы можем сказать, что существует много факторов дифференцировки, которые вызывают дифференциальную активность генов в разных частях зародыша и на разных стадиях развития. Мы привели здесь только некоторые известные факторы дифференцировки, а известны они, конечно, далеко не все. Тем не менее можно отметить две важные общие черты в действии всех этих факторов, существенных для понимания механизмов развития.

Первая — их относительно невысокая специфичность: факторами дифференцировки служат различия в концентрации веществ; одинаковое действие целого класса сложных, но различных веществ; действие веществ разной природы, включая совсем простые.

И второе. Дифференцировка всегда возникает в клетках, уже подготовленных к ней. Зачаток хорды способен ин-

дуцировать развитие нервной системы только в клетках ранней эктодермы — ни в энтодерме, ни в той же эктодерме, но на более поздних стадиях такого действия он оказать не может. Это называется состоянием **компетенции** — фактор способен вызывать дифференцировку только в ткани, которая к этой дифференцировке компетентна (способна). Это справедливо и в отношении действия гормонов. Один и тот же тироксин вызывает совершенно различную реакцию в разных тканях — резорбцию одних, ускорение развития других, изменение третьих. При этом, конечно, в разных типах клеток включаются разные гены, хотя в каждой из них все гены налицо. Это означает, что одни гены «чувствительны» к действию гормона, а другие почему-то нет. Очевидно, что в клетках ранней эктодермы «нервные» гены также «чувствительны» к действию индуктора, выделяемого хордой. Однако компетенция не означает только одной возможности развития — ведь та эктодерма, на которую индуктор хорды не подействовал, не остается «ничем», она также дифференцируется, но в другом направлении. Новые индукторы вызывают в ней новые дифференцировки — линзу, роговицу, эпителий кожи и др. Иногда клетки в состоянии компетенции, сравнивают с заряженным ружьем: все готово, надо лишь нажать спуск — и произойдет выстрел. Очевидно, правильнее сравнивать компетенцию по меньшей мере с двухствольным ружьем, заряженным разными патронами, — если нажать один спуск, то ружье выстрелит мелкой дробью, если другой — пулей. Ядра в эмбриональных клетках компетентны не ко всем возможным видам дифференцировки, но и не к одному, а к нескольким, обычно немногим. Фактор дифференцировки — вид цитоплазмы яйца, индуцирующее вещество или гормон — осуществляет выбор из этих немногих возможностей — включает некоторые гены, из числа тех, которые вообще в этой клетке способны (компетентны) к включению. Теперь уже нам легче рассмотреть механизмы дифференциальной активности.

Механизмы дифференциальной активности генов

Для того чтобы понять, как в хромосоме могут активизироваться отдельные гены, надо прежде всего хорошо знать, *как ген устроен*. А вот этого-то мы пока еще не знаем.

Исходя из целого ряда генетических данных, можно думать, что ДНК в хромосоме представляет собой одну сплошную двойную нить, каждый участок которой является тем или иным геном. Однако в таком случае хромосома, даже если учесть, что нить ДНК окружена белком, должна быть

значительно тоньше, чем она оказывается в действительности. Более того, оптические и электронномикроскопические исследования показывают, что хромосома представляет собой пучок нитей ДНК, соединенный с белком. Есть и другие противоречия.

Согласно генетическим данным, пусть очень приближительным, количество генов у дрозофилы не превышает десяти тысяч, а у высших животных — ста тысяч. Вместе с тем, если разделить общее количество ДНК на количество ДНК в одном гене, мы получим цифры раз в десять или в сто большие.

Мало понятно и то, как уложены и как работают хромосомные белки. В основном в хромосомах содержатся особые щелочные белки, — так называемые гистоны. Кроме них, есть еще и другие, кислые белки. Несомненно, что все они играют какую-то важную роль в регуляции функции хромосом. Но какую? Если гистоны удалить — синтез РНК усиливается. Следовательно, гистоны как бы прикрывают ДНК, не дают РНК синтезироваться, т. е. работать генам — выключают их. Можно было бы думать, что **каждый** ген прикрыт своим гистоном, когда его удаляют, ген начинает функционировать — включается. Но это означало бы, что существует столько же видов гистонов, сколько видов генов. А для такого утверждения пока нет оснований — мы умеем различать не более 20 видов гистонов. И вторая трудность — ведь гистоны тоже белки, и, следовательно, должны быть гены, которые определяют синтез этих гистонов. А какие гистоны прикрывают эти гены? Мы явно зашли в тупик! Но даже если бы каждый ген и был прикрыт своим гистоном или другим белком, это не снимает проблему узнавания генов — каким образом тот внешний фактор (индуктор, гормон), который активизирует определенные гены, отличает их (или их белки) — один от другого.

Возникает проблема «ярлыка», который должен быть на каждом гене (или на каждом белке), по которому его можно узнать. Этот «ярлык» не может быть слишком маленьким, ведь он должен позволить отличить именно данный ген среди сотни тысяч других. Если бы этот ярлык был написан в виде номера в нашей десятичной цифровой системе, он должен был бы содержать не менее пяти знаков (число от 00 001 до 99 999). Но нуклеиновые кислоты имеют только четвертичную систему (из четырех нуклеотидов). Поэтому такой ярлык должен состоять не менее чем из восьми нуклеотидов. Но если «ярлык» должен быть достаточно сложен, чтобы его можно было отличить от многих других, то вещество, которое его отыскивает, тоже должно быть достаточно сложным (чем сложнее замок — тем сложнее и ключ). Таким веществом, по-видимому, должен быть белок. В поль-

зу этой точки зрения есть немало доводов. Самый серьезный из них — это процесс включения генов у бактерий.

Для такого включения служит специальный белок, который синтезируется особым геном-регулятором. Синтезируемый этим геном белок способен отыскивать один или несколько генов по специальному «ярлыку», который называется оператором. Однако включать или выключать такой оператор этот регулирующий белок может только после того, как сам он будет активирован опять-таки особым, на этот раз простым веществом, например молекулой сахара. Конечно, у бактерий и генов меньше, и хромосома устроена проще, но можно думать, что самые общие принципы включения генов у всех живых существ одинаковы. Посмотрим, как же можно совместить то, что нам известно о механизмах развития с тем, что мы знаем о генах и принципах их регуляции.

Вспомним, что факторы дифференцировки, о которых мы говорили выше (отличия цитоплазмы, индукция, гормоны), как правило, не обладают той степенью сложности, которая необходима для отыскания и включения одного гена из многих тысяч. Но вместе с тем мы знаем и другое. Никакой фактор дифференцировки не способен включить ген, если тот не был к этому подготовлен, т. е. если клетка не обладает соответствующей компетенцией. Теперь мы можем позволить себе сделать гипотетический шаг, связывающий эмбриологию с генетикой. Предположим, что компетенция — это работа гена-регулятора и синтез регуляторного белка, а фактор дифференцировки — это то простое вещество, которое активирует регуляционный белок и делает его способным включить соответствующий ген. Проблема во многом упрощается. То, что регуляторный белок отыскивает нужные гены, не удивительно. Ведь этот белок достаточно сложен, и все его строение специально предназначено для отыскания и включения именно этого гена или генов. Не удивительно и то, что этот белок способен активироваться несложной молекулой гормона или другого фактора дифференцировки — ведь каждый такой белок приспособлен к своему активатору. Так, во всяком случае, обстоит дело у бактерий. Остается, однако, неясным, что же в свое время и в своем месте создает компетенцию — включает ген-регулятор.

Рассмотрим такой пример: перед нами дом, в котором десять тысяч комнат (десять тысяч генов). Дверь в каждую из них заперта на замок. Что нам понадобится, чтобы вовремя открыть одну определенную комнату? При первом подходе задача очень не простая. Ведь, чтобы не перепутать двери, каждый замок должен отличаться от всех остальных, а значит, быть довольно сложным. Соответственно сложным должен быть и ключ к этому замку, и ключей таких должно

быть тоже 10 тысяч. Однако возможно и другое решение: пусть в этом доме будет 10 подъездов, в каждом подъезде 10 этажей, на каждой площадке 10 квартир, в каждой квартире 10 комнат. Теперь нам достаточно иметь не десять тысяч ключей, а всего лишь сорок, и каждый из них может быть значительно проще. Первые 10 ключей открывают двери подъездов, вторые — вход на этаж, третьи — в квартиру, четвертые 10 ключей открывают 10 комнат. Правда, теперь нам приходится отпирать последовательно не одну, а четыре двери, но экономия на количестве ключей и сложности замков оправдывает это. Этот пример объясняет нам, как сложное отыскание одной из 10 тысяч возможностей можно разложить на 4 последовательные более простые операции: отыскание одной из 10 возможностей. По этому же принципу мы набираем номер нужного нам абонента — удобнее семь раз повернуть диск, чем иметь «телефонный аппарат» с десятью миллионами кнопок.

В развитии включение каждого гена, наступление каждого этапа дифференцировки есть результат многоэтапного процесса, но зато каждый этап относительно прост. Ооплазматическая сегрегация первая осуществляет выбор одной из трех возможностей. Очевидно, гены зародыша к этим возможностям были заранее, в овогенезе, подготовлены — компетентны, т. е. в них работали три разных гена-регулятора и синтезировались три разных регуляционных белка, способных включить «эктодермальные», «мезодермальные» или «энтодермальные» гены. Однако без вещества-активатора такое включение эти белки осуществить не могут. В клетках верхней части бластулы таким активатором служит вещество, сконцентрированное там в результате ооплазматической сегрегации. При этом активируется один из регуляционных белков и включает «эктодермальные» гены. Генов этих несколько. Работа одних приводит к синтезу белков, которые определяют поведение эктодермальных клеток. Начинается гастрюляция, и эктодерма, обрастая всего зародыша, занимает свое место. В области серого серпа, где ооплазматическая сегрегация сконцентрировала иное вещество, активируется другой регуляционный белок и включаются другие — «мезодермальные» гены.

Но в клетках эктодермы включились не только гены, определяющие поведение этих клеток, но также и гены, определяющие новую компетенцию эктодермы, т. е. новые гены-регуляторы. Среди них и ген-регулятор, определяющий синтез регуляционного белка, способного включить «нервные» гены. Белок этот синтезируется во всех клетках эктодермы, но активируется не во всех. Активатором для него служит индуцирующее вещество, выделяемое клетками зачатка хорды. Это приводит к тому, что в эктодермальных

клетках, расположенных над хордой, включаются «нервные» гены. В число этих генов входят как те, которые определяют поведение молодых нервных клеток, так и те гены-регуляторы, которые определяют ее компетенцию к последующей дифференцировке. Так, шаг за шагом последовательное действие малоспецифичных факторов дифференцировки способно привести к строго специфичному включению определенных генов.

Схема эта, конечно, во многом гипотетична. Однако она позволяет связать воедино представления эмбриологии, генетики и молекулярной биологии. Дальнейшие эксперименты покажут, что в ней верно, а что неверно.

Роль белков в процессах формообразования

Допустим, что механизмы, приводящие к активации определенных генов, нам известны, и, следовательно, мы знаем, почему в той или иной клетке синтезируются те или иные белки. Означает ли это, что мы знаем, как происходит само развитие, как возникают признаки зародыша и затем взрослого организма. Наиболее просто связь между белком и признаком устанавливается у простейших организмов — бактерий. Большинство их признаков сводится к тем или иным пищевым потребностям, т. е. к способности синтезировать самостоятельно биологически важные соединения или к необходимости получать их извне. Способность самостоятельно синтезировать аминокислоты или нуклеотиды означает наличие ферментных белков, необходимых для этого синтеза, а потребность в этих аминокислотах — отсутствие соответствующих ферментов. Но и у бактерий есть признаки, которые мы пока свести к наличию определенных белков не можем, например форма колонии.

Значительно сложнее обстоит дело, когда речь идет о сложном многоклеточном организме. И в этом случае некоторые признаки клеток и всего организма можно объяснить появлением соответствующих белков. Так, появление в эритроцитах гемоглобина объясняет такой важный признак организма, как способность крови к переносу кислорода. Здесь связь между геном и признаком нам удастся проследить очень подробно. Примером такой связи может служить наследственная болезнь — серповидноклеточная анемия, которая впервые возникает в результате одной мутации — замены в гене, ответственном за гемоглобин, одного нуклеотида на другой. Это, в свою очередь, приводит к тому, что изменяется первичная структура данного белка, а вслед за первичной и все последующие. В результате, когда эритроцит попадает в венозное русло и гемоглобин отдает кислород,

его молекулы так изменяют свою форму, что уже не помещаются в круглом эритроците, вытягивают его, делая похожим на серп (отсюда серповидноклеточная), который нередко разрывается. Возникает недостаток эритроцитов, анемия, а как следствие постоянной нехватки в тканях кислорода — компенсаторное увеличение левого желудочка сердца, умственная отсталость и т. д. Замена всего одного нуклеотида привела к целому ряду нарушений, передающихся по наследству! Однако такие характерные свойства эритроцитов, как их размер или форма, только свойствами гемоглобина объяснить нельзя — в формировании эритроцита участвуют и другие белки, определяющие их строение. Но как это происходит, мы пока не знаем.

К появлению отдельных белков можно свести такие свойства организма, как синтез отдельных пигментов. Так, например, у дрозофилы генетики нашли много генов, влияющих на цвет глаз. Были получены мутации, когда мухи имели красные, желтые, розовые, коричневые, белые глаза. Биохимики нашли те реакции, которые ведут к синтезу пигментов, определяющих эти окраски, и ферменты, ответственные за эти реакции. Как и следовало ожидать, мутации затрагивали гены, которые определяют свойства этих пигментобразующих ферментов. Однако примеров, когда между синтезом белка и признаком организма можно установить прямую связь, к сожалению, очень немного. Особенно сложным представляется сейчас участие белков в процессах формообразования, т. е. возникновения формы клеток, структуры тканей и особенно формы органов. Почему появление одних белков заставляет клетку вытягиваться, а появление других делает клетку округлой? Почему определенные клетки сливаются друг с другом (бок о бок) в однослойный пласт, но не способны присоединить еще одну клетку к верхней или нижней поверхности этого пласта? Как найти связующую нить между синтезом специальных белков и появлением именно пяти пальцев, а не шести? А между прочим, известны мутации, когда пальцев оказывается шесть. Следовательно, стоило появиться, исчезнуть или измениться всего одному белку, и количество пальцев изменится. Еще сложнее свести к свойствам белков такие сложные признаки, как инстинкты, особенности поведения и т. д.

Иными словами, между работой генов и их проявлением в виде сложных признаков лежат еще неизвестные нам механизмы. Их изучение представляется не менее трудной и не менее важной задачей, чем изучение механизмов, определяющих дифференциальную активность генов. Прежде всего обращает на себя внимание разделенность во времени (иногда значительная) между работой гена, т. е. синтезом соответствующей молекулы РНК на этом гене, и проявлением

признака. Один такой пример мы уже рассматривали — гены активно работают при формировании яйца в овогенезе, а проявляется их работа только после многих часов, а иногда дней развития зародыша. Оказалось, что синтез РНК еще не означает немедленного синтеза белка. В последние годы стали намечаться новые данные о механизмах этого явления. В работах советских (А. С. Спирин, Г. П. Георгиев) и зарубежных исследователей была обнаружена новая форма частиц — информационная РНК, связанная со специфическим белком. РНК, соединенная с белком, является какой-то «запасной» формой РНК, ожидающей своего времени для участия в синтезе белка. А. С. Спирин и его сотрудники, обнаружившие такие частицы в цитоплазме клеток зародыша, назвали их «информосомами», т. е. частицами, переносящими информацию. Г. П. Георгиев обнаружил комплексы РНК и белка в ядрах взрослых клеток и полагает, что эти комплексы необходимы для переноса РНК из ядра в цитоплазму. Так или иначе, но как только будет доказано, что РНК из информосом может переходить на рибосомы и что белок действительно служит для ее временной иммобилизации, станет очевидно, что мы имеем дело с новой формой контроля над реализацией генетической информации — этапом, лежащим между геном и синтезом белка.

Но и этот механизм, вероятно, не единственный. Так, целый ряд самых ранних процессов развития не только не зависит от ядра непосредственно, но не зависит даже и от синтеза белка. Например, в ходе раннего развития резко меняется активность некоторых ферментов, и это не связано с их синтезом или распадом — они активируются и инактивируются. Каков механизм, определяющий этот процесс? Мы знаем, что создан он был еще в овогенезе, но как он работает, мы пока не знаем.

Некоторый новый подход к выяснению роли белков в проблеме формообразования стал намечаться в последнее время. Различия дифференцированных клеток друг от друга можно свести к различиям и особенностям клеточной поверхности. Действительно, хотя клетки разных тканей и отличаются друг от друга по размерам, форме ядра, количеству цитоплазматических гранул, основные их отличия касаются внешней формы и характера контактов между ними. До стадии гастрюлы все клетки зародыша внешне еще похожи друг на друга. Однако их взаимное поведение оказывается резко отличным. При изоляции кусочков разных частей гастрюлы обнаруживается, что эктодерма стремится расплаться, мезодерма вытягивается, а энтодерма сворачивается в комок. При соединении трех этих типов клеток проявляются и их взаимные отношения — эктодерма и энтодерма отталкиваются друг от друга, а мезодерма, напротив, стре-

мится прийти в контакт с ними. Если же на стадии гастрюлы все клетки зародыша отделить друг от друга (это легко достигается временным извлечением кальция), а потом соединить их в виде неорганизованной массы, то через некоторое время можно видеть, что клетки каждого типа стремятся соединиться с себе подобными и в конце концов образуют некоторое подобие гастрюлы с эктодермой снаружи, энтодермой внутри и мезодермой между ними. Следовательно, уже эти ранние этапы формообразования можно объяснить исходя только из взаимных отношений между клетками, взаимодействия их поверхностей.

Подобные межклеточные и межтканевые взаимоотношения играют определяющую роль в процессах развития и на более поздних стадиях. Но можно ли таким образом объяснить и свести к изменениям клеточной поверхности все сложные передвижения клеток, их характерные размещения, которые приводят к образованию сложной и наследственно обусловленной формы уха или отделов головного мозга? Те, кто верит в такую возможность, пока не могут этого доказать. Те, кто не верит, пытаются создать иные представления типа теории поля, которому подчиняются клетки. Теории поля хорошо обосновывают некоторые сложные формообразования, но само существование поля лишено каких бы то ни было экспериментальных обоснований — о природе поля существуют лишь самые фантастические предположения. Тем не менее в тех геометрических построениях, которые создаются немногочисленными сторонниками этой теории, есть и конструктивный момент — они могут отражать некоторые фактически существующие пространственные зависимости, которые необходимы для создания будущей теории формообразования. И во всяком случае совершенно очевидно, что эта будущая теория должна строиться на генетической основе, без которой всякая теория развития бессмысленна.

О механизмах регуляции

Итак, мы рассмотрели основные этапы реализации генетической информации в развитии: активацию генов различными факторами дифференцировки, синтез информационной РНК на активизированных генах, синтез белка на матрицах РНК в цитоплазме и, наконец, наименее изученные последние звенья реализации наследственности — преобразование белковых молекул в признаки дифференцированных клеток, органов и всего организма. Означает ли это, что мы сейчас близки к полному пониманию механизмов развития? Нет. До этого еще далеко, так как полное понимание пред-

полагает знание не только того, как устроен механизм, но и как происходит регуляция протекающих в нем процессов.

Прежде чем говорить о том, что нам известно о регуляции процессов развития, рассмотрим, как происходит регуляция в организме вообще. Поддержание какого-то постоянного состояния организма там, где оно нарушается внешними (обычно случайными) влияниями и называется регуляцией вообще. Например, если направить автомобиль по ровной дороге без управления, то он, встречаясь с мелкими неровностями, обязательно свернет с прямого пути. Регуляцию движения машины осуществляет человек — шофер. Современный самолет более сложное устройство — скорость его намного больше, кроме движения вправо и влево (как у автомобиля), он может лететь вверх и вниз, но и опасность полета намного выше — все это привело к тому, что летчик один уже не может регулировать полет самолета в целом, ему помогают многочисленные простые и сложные регулирующие устройства.

Организм или даже клетка устроены еще сложнее. Правда, в клетке нет такого совершенного регулирующего устройства, как человеческий мозг. Тем не менее регуляция в ней обеспечивается рядом специальных устройств. Только изучив их работу, мы можем сказать, что знаем, как устроена и работает клетка.

Вопрос становится еще сложнее, когда речь заходит о развивающемся организме. Такой системе даже трудно подобрать пример для сравнения. Некоторая аналогия может возникнуть, если представить себе автомобиль, который едет по сложному маршруту и в пути превращается в моторную лодку, потом в вертолет, а затем в самолет. В такой ситуации важно различать две тесно связанные, но принципиально разные задачи: регуляцию — поддержание постоянства (например, движение в одном заданном направлении) и осуществление изменений, происходящих по определенной программе (например, выбор направления на поворотах). Для простоты изложения в дальнейшем мы будем отдельно говорить о регуляции, как о системе, поддерживающей постоянство, и о программе как о системе, осуществляющей предопределенные заранее изменения во времени. Вместе с тем надо помнить, что механизмы, осуществляющие и регуляцию и выполнение программы, могут быть одни и те же. Так, поворот руля автомашины в равной степени выправляет случайные отклонения от прямого движения и осуществляет крутой поворот там, где это было предусмотрено. В клетке изменение активности фермента может обеспечить увеличение концентрации какого-либо вещества до определенного постоянного уровня, а также на нужной стадии развития под-

нять концентрацию этого вещества и тем самым изменить свойства клетки.

Мы рассмотрим несколько примеров регуляции в организме и клетке, не касаясь самого высшего и сложного уровня — нервной регуляции.

Железа внутренней секреции — гипофиз — синтезирует и выделяет в кровь особый белок — тиреотропный гормон, который активизирует функцию щитовидной железы. Щитовидная железа синтезирует, хотя и простой, но важный для организма гормон — тироксин, который стимулирует энергетический обмен, а у головастика вызывает метаморфоз. Вместе с тем тироксин подавляет синтез тиреотропного гормона гипофиза. Это приводит к тому, что при избыточной функции щитовидной железы синтез тиреотропного гормона угнетается и функция железы тормозится. Наоборот, если щитовидная железа работает недостаточно, автоматически усиливается синтез тиреотропного гормона и этим стимулируется функция щитовидной железы. Таким образом, система из двух желез поддерживает в крови постоянную концентрацию тирокина. Однако это постоянство может быть изменено вмешательством других факторов регуляции, например со стороны центральной нервной системы.

Другой пример регуляции относится к функции внутриклеточных ферментов. Обычно синтез того или иного вещества осуществляется в виде последовательного ряда химических реакций, каждая из которых идет при участии особого фермента. Концентрация конечного продукта такой цепи в клетке зависит от многих причин: активности ферментов, скорости потребления продукта, скорости поступления тех соединений, из которых он синтезируется, и т. д. Между тем бывает очень важно всегда поддерживать постоянную концентрацию конечного продукта — например, пуринов, идущих на синтез ДНК и РНК, или аминокислот, используемых в синтезе белков. Оказалось, что существуют специальные (впрочем довольно простые) системы регуляции. Они состоят в том, что активность **первого** фермента, с которого начинается цепь реакций, зависит от **конечного** продукта реакции. Этот первый фермент не только способен соединяться со своими субстратами — веществами, химические превращения которых он катализирует, но и с конечным продуктом — веществом, казалось бы, совсем ему чуждым. Однако у первого белка — фермента есть специальная поверхность, или центр, способный соединяться только с конечным продуктом всей цепи реакций. Когда такое соединение происходит, активность этой молекулы фермента резко падает. При повышенной концентрации конечного продукта активность первого фермента уменьшается. Вследствие этого уменьшается и скорость химических превращений вдоль всей цепи и замед-

ляется образование конечного продукта. Наоборот, при низкой его концентрации первый фермент максимально активен и с большой скоростью происходит образование новых порций конечного продукта.

Эта система регуляции также не абсолютна. Например, в ходе дифференцировки может произойти замена первого фермента на его аналог — изозим, который катализирует такую же химическую реакцию, но меньше реагирует на контакт с конечным продуктом. Это приведет к тому, что концентрация данного продукта возрастет и будет удерживаться на новом, более высоком уровне.

Между обоими примерами — гормональной и биохимической регуляции — есть принципиальное сходство. Оба они построены по принципу обратной связи: гормон гипофиза стимулирует щитовидную железу, работа первого фермента приводит к синтезу конечного продукта (прямая связь). Однако продукт железы или цели реакций, действуя в обратном направлении, тормозит источник прямой связи — гипофиз, или первый фермент. В результате этой обратной связи и поддерживается постоянство концентрации. Вместе с тем в обоих случаях есть возможность так повлиять на системы, чтобы регулируемая концентрация стойко изменилась. Это открывает возможность вмешательства в программу.

О последнем примере регуляции (на генетическом уровне) мы уже кратко говорили выше. Он обнаружен у бактерий и определяет их способность усваивать различные источники питания. При попадании бактерий в среду, например, с иным видом сахара, у них начинает синтезироваться фермент, специфически расщепляющий эту форму сахара. Лучше других сейчас изучен процесс усвоения кишечной палочкой галактозы, которую она с помощью фермента галактозидазы расщепляет на две молекулы глюкозы. В клетках кишечной палочки, живущей в отсутствие галактозы, этот фермент практически полностью отсутствует. Ген, на котором закодирован этот фермент, является составной частью группы генов — оперона, ответственного за усвоение галактозы. В состав оперона входят также **промотор** — участок ДНК, на который садится молекула РНК-полимеразы и ген-оператор, — участок ДНК, который служит для опознания оперона и прикрепления к нему специального белка-репрессора. Этот белок синтезируется под контролем отдельного гена-регулятора. Белок-репрессор прикрепляется к оператору и не позволяет РНК-полимеразе производить синтез РНК со всех генов оперона. Гены выключены, белок-фермент галактозидаза не синтезируется, а ее субстрат сахар-галактоза не может усваиваться. Это, очевидно, выгодно бактериальной клетке, так как синтез не нужных в данный момент ферментов только перегрузил бы ее в ущерб синтезу необходимых бел-

ков. Но как только в среде, окружающей кишечную палочку, появляется галактоза и проникает внутрь клетки, происходит следующее. Молекулы галактозы присоединяются к белковым молекулам репрессора и тем самым делают его неспособным прикрепиться к оператору. На галактозном опероне начинает считываться РНК, и вскоре в клетке уже идет быстрый синтез галактозидазы. После того как вся галактоза будет расщеплена и усвоена и необходимость в ферменте тем самым отпадет, все происходит в обратном порядке: белки-репрессоры вновь станут активными и присоединятся к оператору — оперон выключится и синтез галактозидазы прекратится. И в этом случае, хотя и чуть сложнее, действует механизм обратной связи: ген контролирует синтез галактозидазы, которая расщепляет сахар (прямая связь), отсутствие сахара (исчерпание галактозы) ведет через белок-репрессор к выключению гена (обратная связь).

Генетическая и «негенетическая» программы развития

Вернемся теперь к развивающемуся организму. В основе его развития, как об этом свидетельствует все сказанное до сих пор, лежит смена активных генов, или иначе — генетическая программа. Означает ли это, что после функции генов все последующие процессы являются пассивным переносом информации — от ДНК к РНК, от РНК к белку и т. д., и тут уже не действуют механизмы регуляции и контроля? Ряд наблюдений показывает, что это не так.

Между работой генов и проявлением их работы — процессами развития — лежит цепь событий и проходят часы времени. Но и на этих «негенетических» этапах реализации наследственности в развитии есть свои механизмы регуляции и контроля, есть своя «негенетическая» программа развития. Мы берем здесь слово «негенетическая» в кавычки, так как, хотя программа, о которой сейчас пойдет речь, действительно находится не в ядре и она управляет без **непосредственного** участия ядра, все-таки сама она была создана при участии генетического аппарата, в конечном итоге контролирующего все проявления жизненной активности.

О существовании «негенетической» программы свидетельствуют некоторые случаи дифференцировки, которая происходит без непосредственного участия ядер, за счет информации, выданной ядром ранее. Так, например, завершается дифференцировка эритроцитов. На ранних этапах дифференцировки клетки, из которых образуются эритроциты — ретикулоциты и затем эритробласты, имеют обычное ядро. Однако на последних этапах дифференцировки ядро дегенерирует и выбрасывается из клетки. Тем временем в клетке продолжа-

ется накопление гемоглобина, эритроцит приобретает свою характерную форму и т. д., т. е. ряд процессов синтеза белка и морфогенеза клетки завершается без ядра.

Второй пример еще более показателен. Образование сперматозоида чрезвычайно сложный процесс. После размножения и роста клеток, из которых образуются сперматозоиды, в них происходит мейоз или редукционные деления, когда клетки дважды делятся так, что в каждый будущий сперматозоид попадает только один набор хромосом, т. е. половина того, что было в клетке до мейоза. После мейоза начинается сложная и продолжительная дифференцировка сперматозоида. Его ядро делается плотным и компактным и образует головку сперматозоида. На самых поздних этапах сперматогенеза в нем происходит замена одних белков на другие, более примитивные гистоны или протамины. Аппарат Гольджи клетки преобразуется в острое спермия, лежащее впереди головки. Митохондрии резко меняются и участвуют в образовании шейки и хвоста. Часть цитоплазмы отбрасывается совсем. Такой сложный процесс идет, конечно, под генетическим контролем. И у дрозофилы было обнаружено 7 генов, отвечающих за процесс дифференцировки сперматозоидов. Оказалось, что все 7 генов располагаются в одной *y*-хромосоме, имеющейся только у самцов. Самцы дрозофилы имеют 3 пары обычных хромосом, а вместо четвертой пары из двух *x*-хромосом (как у самок) у них только одна *x*-хромосома и одна *y*-хромосома.

Без *y*-хромосомы самец может обойтись — в специальных генетических опытах были получены мухи с 7 хромосомами — *y*-хромосомы у них не было. Эти мухи внешне выглядели нормальными самцами, но сперматозоиды у них не образовывались. Почему?

В процессе мейоза, когда хромосомы расходятся в разные клетки, каждая клетка с половинным количеством хромосом содержит по 3 обычные хромосомы и по 1 половой — в одних клетках *x*-, а в других — *y*-хромосома. Из тех и других образуются сперматозоиды, содержащие *x*- или *y*-хромосомы, и оплодотворяют яйца, которые содержат по одной *x*-хромосоме. Из тех яиц, в которые попал сперматозоид с *x*-хромосомой, развивается самка (с двумя *x*-хромосомами, как у всех самок), а из тех яиц, в которые попал спермий с *y*-хромосомой, разовьются самцы (с одной *x*- и одной *y*-хромосомой, как у всех самцов). Эти вещи генетикам давно и хорошо известны. Не ясно было другое. Как могут дифференцироваться сперматозоиды из клеток, которые после мейоза получили *x*-хромосому, и, следовательно, не получили *y*-хромосомы. Ведь гены сперматогенеза находятся в *y*-хромосоме, и без них спермии не развиваются. После многочисленных опытов был найден ответ,

Гены сперматогенеза в *y*-хромосоме работают до мейоза, и уже тогда она обеспечивает информацией, необходимой для сложного процесса дифференцировки спермия, все четыре будущие клетки. После мейоза ядро фактически не функционирует — оно лишь участвует в собственных преобразованиях в головку спермия. У млекопитающих, как показывают автордиографические исследования, синтез РНК в ядре короткое время продолжается после мейоза, но и у них весь сперматогенез происходит при неработающем ядре.

Таким образом, этот пример показывает, что дифференцировка может идти по матрицам РНК, выданным за несколько дней до того. Как уже отмечалось, дифференцировка сперматозоида — это сложный многоступенчатый процесс, и если он происходил по заранее заготовленным матрицам РНК, то это означает, что синтез белков на этих матрицах происходил не сразу весь, а по определенной программе. В пользу этого есть и более прямые доказательства. Мы уже говорили, что в самом конце сперматогенеза в головке спермия происходит замена обычных белков ядра — гистонов на особые гистоны, содержащие много аминокислоты аргинина. До последних дней синтез этих белков не происходит. Следовательно, матрицы РНК, содержащие информацию о строении этих гистонов, не функционировали вплоть до последних дней сперматогенеза. Отсюда следует, что «негенетическая» программа способна отличать одну РНК от другой и включать их в белковый синтез в том порядке, в каком это необходимо.

В качестве последнего примера реальности «негенетической» программы мы рассмотрим последовательные этапы реализации наследственной информации в раннем развитии, которые изучали в нашей лаборатории.

Лаборатория работает с двумя основными объектами — зародышами рыб и зародышами морского ежа. Выбор этих объектов не случаен, и каждый из них имеет свои преимущества. Морской еж сейчас стал одним из самых популярных объектов для биохимической эмбриологии. Его изучают почти во всех странах мира. Одно из главных его достоинств — строгая синхронность развития. От каждой самки морского ежа можно получить 5—10 миллионов мелких (диаметром 60—100 μ) прозрачных яиц, которые после искусственного оплодотворения, при постоянной температуре, строго одновременно проходят все стадии развития и, следовательно, в них одновременно происходят те биохимические процессы, которые нас интересуют. И еще одно важное достоинство — яйца морского ежа легко проницаемы для аминокислот и нуклеотидов. Поэтому на них очень удобно изучать синтез белка и нуклеиновых кислот (используя меченые соединения). Однако в нашей стране морские ежи жи-

вут лишь в северных и дальневосточных морях, а размножаются они только в короткие летние месяцы. Работа затрудняется также и тем, что на берегах Баренцева и Японского морей пока нет всего современного оборудования биохимической лаборатории. Поэтому большую часть года — от поздней осени и до начала лета — мы работаем с яйцами очень удобной рыбы — вьюна. Вводя гормон, стимулирующий созревание яиц, мы можем получать зародышей в любое удобное время года. Развитие их также синхронно. Но они отличаются от яиц морского ежа тем, что гораздо крупнее (диаметр 1—1,5 мм) и содержат много довольно инертного желтка, который затрудняет биохимические исследования. И главный их недостаток — яйца пресноводных рыб почти абсолютно непроницаемы для большинства веществ. Эту трудность, однако, мы научились преодолевать — вращая зародышей на центрифуге в растворе сахарозы, мы разрываем его на две части: тяжелый желток уходит на дно, а более легкие клетки зародыша оказываются наверху. Отделенные от желтка, они легко проницаемы для аминокислот и нуклеотидов.

Итак, рассмотрим последовательные этапы реализации наследственности на ранних стадиях развития у этих объектов, в основном у вьюна. После оплодотворения начинается деление яйца на крупные клетки — бластомеры. Яйцо морского ежа делится целиком, а в яйце вьюна делится только верхняя треть, из которой потом и образуется весь зародыш. Нижние две трети яйца составляет желток (напомним, что в курином яйце желток на ранних стадиях развития составляет более 99% яйцеклетки).

По мере деления количество клеток и ядер в зародыше быстро увеличивается, и через несколько часов достигает тысячи и больше. Тем не менее первые часы развития эти ядра не активны — синтез РНК в них не происходит. Все развитие, очевидно, идет за счет информации, выданной заранее в ходе образования яйца. Действительно, яйца всех животных содержат большой запас информационных РНК, которые обеспечивают синтез белка на ранних стадиях. В неактивности ядер легко убедиться, если инактивировать ядра физически — высокими дозами рентгеновских лучей или химически — добавлением актиномина, антибиотика, который строго специфично подавляет синтез РНК. Но и яйцо с инактивированными ядрами продолжает внешне нормально делиться, и в нем происходит синтез белка.

Однако дойдя до стадии поздней бластулы, перед началом образования первичных тканей, развитие зародыша с инактивированными ядрами прекращается — очевидно для дальнейшего развития той информационной РНК, которая была запасена в овогенезе, недостаточно. И действительно,

если инактивацию ядер произвести через 7 часов после оплодотворения, развитие зародыша может идти и дальше стадии бластулы. Следовательно, ядра начинают синтезировать РНК где-то перед 7 часами развития. Биохимический анализ показывает, что и в самом деле, после 6 часов развития (у выюна) и 4 часов (у морского ежа) начинается синтез иРНК, который быстро возрастает. За 2 часа он увеличивается в 8—10 раз. Однако, если при этом учесть количество ядер (а оно продолжает возрастать), то окажется, что синтез в каждом ядре, раз начавшись, далее почти не увеличивается. Количество иРНК, необходимое зародышу, увеличивается не только за счет активности каждого ядра, но и за счет увеличения числа ядер. При этом после каждого деления на долю одного ядра приходится меньшее количество цитоплазмы.

Почему ядра начинают свою функцию именно на этой, а не на другой стадии развития? Где в зародыше находятся те часы, которые включают ядра в нужное время? Такими часами могло бы служить отношение между объемом ядра и цитоплазмы в каждой клетке. В ходе делений клетки делаются все мельче и мельче, а ядра после каждого деления образуются почти такого же размера, как раньше. В итоге относительный размер ядер в клетке все возрастает. Справедливость такого предположения можно проверить. Если перед оплодотворением облучить сперматозоид большой дозой рентгеновских лучей, оплодотворение произойдет, но отцовские хромосомы в ядра зародыша не попадут — они будут разрушены рентгеновским излучением. Ядро будет содержать только материнские хромосомы, и его объем будет вдвое меньше. Оказывается, что синтез иРНК у этих гаплоидных зародышей выюна начинается на 30 минут позднее. За 30 минут происходит одно дополнительное деление, клетки становятся вдвое меньше, и отношение объема маленького ядра к цитоплазме становится точно таким же, как у нормальных зародышей на одно деление раньше. Сейчас нельзя сказать — совпадение это или действительно начало синтеза РНК определяется соотношением объемов ядра и цитоплазмы. Если и так, то необходимо найти объяснение этому механизму. Самое простое предположение состоит в том, что в яйце содержится специфическое вещество — ингибитор, которое связывается с ядрами и подавляет их функцию. Когда ядер становится много, они связывают весь ингибитор, его концентрация падает и начинается синтез РНК.

На этой ранней стадии включается только небольшая часть всех генов, и важнейшей проблемой регуляции остается вопрос о том, как осуществляется выбор активируемых генов. Мы обсуждали этот вопрос выше. Сейчас мы можем лишь утверждать, что первый этап реализации наследствен-

ности в раннем развитии вьюна начинается через 6 часов после оплодотворения (при температуре $+21^{\circ}\text{C}$) и состоит он в избирательном включении группы генов, на которых синтезируется иРНК.

Второй этап реализации наследственности состоит в переносе молекул иРНК из ядра в цитоплазму. Исследовать этот перенос можно биохимически и автордиографически. В обоих случаях зародыш помещают в среду, содержащую радиоактивный нуклеотид—уридин, который включается в РНК при ее синтезе. Далее, при биохимическом методе клетки разрушают и ядра осаждают не очень быстрым центрифугированием. Цитоплазма при этом не осаждается. Затем измеряют радиоактивность РНК в осадке и в неосевшей жидкости и таким путем судят о том, сколько РНК (практически вся она синтезируется в ядре) перешло из ядра в цитоплазму. При автордиографическом методе зародышей фиксируют через разные сроки после введения уридина, готовят тонкие (5—7 μ) срезы и покрывают их слоем фотографической эмульсии. После проявления над ядрами и над цитоплазмой клетки можно видеть черные треки—следы радиоактивного распада. Чем больше треков, тем больше радиоактивной РНК в этом участке.

Можно видеть, что вскоре после синтеза иРНК в ядре она оказывается в цитоплазме. В течение первого часа в цитоплазму переходит приблизительно одна треть всей вновь синтезированной РНК. Вторая треть РНК выходит постепенно в течение последующих 3—6 часов, и наконец последняя треть не выходит в цитоплазму, остается в ядре и затем распадается в нем. Чем объясняется такой характер выхода РНК в цитоплазму? Может быть, ядерная оболочка просто плохо проницаема для молекул РНК?

Некоторые наблюдения показывают, что дело не в этом. Часть клеток, синтезировавших РНК, после этого делится. Ядерная оболочка их при этом распадается, и все РНК оказываются в цитоплазме. Но вот митоз заканчивается—образуются две клетки, и в них возникает два новых ядра. Однако они оказываются также полными радиоактивной РНК, как и то ядро, из которого они образовались. Остается предположить, что та РНК, которая вышла из ядра преждевременно, в результате митоза, вновь возвращается в него. Если это будет доказано более прямыми наблюдениями, то можно будет говорить о том, что иРНК связана с ядром, и нарушается эта связь постепенно, по мере необходимости выхода РНК в цитоплазму.

Г. П. Георгиев показал, что вновь синтезированная иРНК в ядре сразу же соединяется с особым белком и образует специальные комплексы-информомеры. Вероятно, эти комплексы и служат для того, чтобы обеспечить не случайный, а

закономерный выход иРНК из ядра в цитоплазму. Он также предположил, что та часть РНК, которая распадается в ядре, не выходя в цитоплазму, играет в клетке особую роль. Она считывается с той части ДНК, которая является аналогом оператора, описанного у бактерий. Ее роль поэтому чисто служебная, и завершается после синтеза РНК со всего оперона. Дальнейшие исследования покажут, что верно и что неверно в этих предположениях, но уже сейчас можно видеть, что выход иРНК из ядра в цитоплазму является не пассивным переходом, а активным выбором, селекцией выходящих молекул. Происходит селекция выходящих молекул РНК от невыходящих, выходящих быстро от выходящих медленно. Для этого, очевидно, и служат комплексы РНК с белком. Это подтверждается также вероятным сродством РНК с ядром. Таким образом, если первым этапом реализации наследственности является выбор генов и их активация, то второй этап состоит в селекции одних молекул РНК от других и их активный перенос в цитоплазму. По-видимому, важной особенностью этого переноса является его распределение во времени — одни молекулы РНК выходят раньше, другие — позже. Все это позволяет говорить об определенной программе переноса РНК в цитоплазму, а сам перенос считать точкой контроля или приложения этой программы.

Для выявления больших молекул и их комплексов друг с другом чаще всего используют два метода. Это центрифугирование в градиенте сахарозы и центрифугирование в градиенте хлористого цезия. Хлористый цезий тяжелее сахарозы, и это отличие делает оба метода принципиально различными. Раствор сахарозы достаточно плотен и вязок. Тем не менее он меньше удельного веса белка (1,3), ДНК (1,7) и РНК (1,9). Поэтому при скоростном центрифугировании (40 тыс. об/мин.) ускорение силы тяжести в 100 тыс. раз больше земного тяготения) все макромолекулы осаждаются. Однако скорость их осаждения различна. В некоторой степени она зависит от различий удельного веса (точнее это называется плавучей плотностью), но в большей степени от размеров и формы молекул. Чем больше молекула, тем легче она преодолевает вязкость раствора и быстрее осаждается. (Это совершенно аналогично тому, что подушка падает быстрее, чем вынутое из нее перышко). Поэтому нетрудно подобрать время центрифугирования так, чтобы самые тяжелые из интересующих нас молекул или частиц дошли почти до дна, а самые легкие еще оставались в верхней части центрифужной пробирки. После этого в пробирке прокалывается дно и ее содержимое по каплям «раскапывается» в 30-100 маленьких пробирочек. Первые из них будут содержать тяжелые частицы, последние — легкие,

А. С. Спирин нашел, что вновь синтезированная РНК из зародышей вьюна образует в сахарозном градиенте ряд пиков, т. е. некоторые из пробирок обнаруживали большую радиоактивность, чем другие. Эти частицы были затем исследованы в градиенте хлористого цезия. При быстром и долгом вращении центрифуги раствор хлористого цезия образует градиент, т. е. концентрация этой соли наибольшая у дна пробирки и наименьшая наверху. Плотности эти так велики, что молекулы РНК, ДНК и белка не осаждаются на дно, а опускаются лишь до того слоя, которому они равны по плотности. Размер частиц при этом не играет роли—частицы разного размера, но одинаковой плотности располагаются вместе. Оказалось, что в градиенте цезия вновь синтезированная РНК образует один пик, соответствующий плотности 1,4. Зная плотность РНК и белка, нетрудно рассчитать, что эти частицы содержат на одну часть РНК четыре части белка. Этим они сильно отличаются от рибосом, где плавучая плотность равна 1,55 и соответствует отношению РНК/белок = 5:2. Предполагается, что информосомы являются формой хранения иРНК в цитоплазме.

По своей плавучей плотности они очень похожи на информоферы Георгиева. Можно думать, что информоферы это те же информосомы, но в момент их образования в ядре. Другая гипотеза предполагает, что это два разных, хотя и похожих вида комплексов РНК и белка, и иРНК, выходя из ядра в цитоплазму, переходит из информофер в информосомы. Предполагается, что иРНК после информосом переходит на полирибосомы, где и происходит синтез белка. Хотя у ранних зародышей вьюна можно видеть и информосомы и полирибосомы, сам переход этот пока не прослежен. Зато хорошо прослежен ход синтеза белка.

Мы уже говорили, что если ядра инактивировать в самом начале развития, деление яйца и синтез белка первое время происходят также, как в норме. У морского ежа после оплодотворения синтез белка резко возрастает. Если ядро этих зародышей с самого начала развития инактивировать актиномицином, то рост синтеза белка в течение 3—4 часов продолжается также, как в контроле, а затем начинает отставать от контроля, перестает расти и начинает снижаться. Тем не менее хотя новых молекул иРНК не поступает, происходит длительное использование тех молекул иРНК, которые были синтезированы в овогенезе. Если ядра инактивировать на более поздних стадиях, когда они уже начали синтез РНК, синтез белка снижается довольно быстро, но все-таки долгое время продолжается на высоком уровне. Это показывает, что и среди вновь синтезированных молекул иРНК часть используется в ближайшее же время, а часть функционирует и

сохраняется в цитоплазме длительное время. Можно предположить, что именно информсомы являются местом хранения иРНК, а переход матриц на полирибосомы является точкой контроля следующего третьего этапа реализации наследственности..

Синтез белка в развитии, безусловно, зависит от наличия соответствующих матриц. Отсутствие синтеза новых матриц (при инактивации ядер) сразу или через некоторое время приводит к замедлению синтеза белка. Однако очевидно, что синтез белка зависит не только от наличия матриц, но и от других механизмов. Так, в самом раннем развитии, когда ядра еще не работают, у морского ежа синтез белка начинается и быстро возрастает. На более поздних стадиях у зародышей с инактивированным ядром также можно видеть, что кривая синтеза белка стремится следовать форме кривой нормального зародыша. В литературе процесс синтеза белка принято называть трансляцией, а цитоплазматические механизмы, определяющие его интенсивность, — регуляцией на уровне трансляции. В случае развития мы определенно можем говорить о программе трансляции, которая на базе существующих матриц определяет характер синтеза белка, меняющийся на разных стадиях. Таким образом, регуляция синтеза белка является точкой приложения «негенетической» программы на третьем этапе реализации.

Казалось бы, синтез белка уже однозначно определяет последующий морфогенез. Но это не совсем так. Для процессов метаболизма (обмена веществ) важны не белки сами по себе, а их энзиматическая активность. Выше мы уже говорили, что существуют регуляционные механизмы, обеспечивающие изменения активности ферментов таким образом, чтобы поддержать необходимую концентрацию конечного продукта. Регуляция в этом случае защищает клетку от случайных колебаний. В развитии изменения активности ферментов могут носить не случайный характер. Значительная часть этих изменений происходит по генетической программе — включаются новые гены и синтезируются новые ферменты. Активность может быть повышена большим синтезом фермента на уже существующей матрице. Но оказывается, возможны и иные пути приложения программы. У ранних зародышей морского ежа активность одного из ферментов — трансаминазы аспарагиновой кислоты не остается постоянной — она меняется характерным образом. Может быть, эти изменения вызваны изменением активности генов или изменением в синтезе белка? Это не так. Ни актиномицин, подавляющий синтез РНК, ни даже пуромизин — антибиотик, полностью блокирующий синтез белка, не сказывается на этих изменениях энзиматической активности. Очевидно, и в

этом случае мы имеем дело с определенной программой, действующей уже на четвертом этапе реализации.

Итак, мы рассмотрели несколько этапов переноса генетической информации и убедились, что все они могут быть теми точками, из которых осуществляется контроль над развитием. Происходит все это в цитоплазме и без прямого участия ядра (на ранних стадиях развития и при искусственной его инактивации ядро исключено), что и позволяет назвать ее «негенетической». Однако, очевидно, и эти пути контроля, пока для нас почти неизвестные, в конечном итоге контролируются ядром. Вероятно, его функция состоит не только в синтезе соответствующих матриц, но и в создании (также путем синтеза РНК) аппарата, осуществляющего контроль их использования, т. е. в создании «негенетической» программы развития.

* *
*

В современной как специальной, так и популярной литературе по механизмам развития можно различить два подхода, которые в своем крайнем выражении имеют следующий вид. При первом «генетическом» подходе все внимание уделяется генам и механизмам регуляции их функции. Клеточные и надклеточные процессы развития рассматриваются лишь как следствие генной активности, а также как источник внешних влияний, определяющих включение и выключение отдельных генов. В настоящей книжке большое внимание уделено именно такому подходу. Второй, «экспериментально-эмбриологический» подход, напротив, склонен видеть весь смысл развития в процессах формообразования, протекающих на клеточном и надклеточном уровне. Значение генетического аппарата, конечно, не отрицается, но, вольно или невольно, оно сводится к роли поставщика необходимых белков, синтезируемых в ответ на «требования», предъявляемые к ядру внешними факторами. Такая тенденция преобладает, например, в книжке Г. В. Лопашова «Что лежит в основе развития организма», вышедшей в этой же серии в прошлом году.

В принципе такое разделение может быть оправдано — в небольшой книжке нельзя написать всего, и в зависимости от задач автора он обращает большее внимание на тот или иной аспект проблемы. Важно, однако, чтобы в итоге у читателя создалось правильное представление о действительных соотношениях генетических явлений, определяющих единый процесс развития. Естественно, что свести эту проблему к вопросу «что важнее» и бесполезно и просто неправильно. Но для понимания сути дела существенно всегда четко представлять, что практически единственным источни-

ком информации, определяющей весь процесс развития в целом, является ДНК хромосом, т. е. гены. Они, и только они, в конечном итоге определяют и характер синтезируемых белков, и, через те же или другие специальные белки, порядок — когда, где и какому гену включаться или выключаться. Все внутри- и межклеточные взаимоотношения, как бы они ни были сложны и необходимы для полного понимания действительной картины развития, являются выражением непрямым, опосредованным, взаимосвязанным, но все же выражением генной активности. Процесс развития нужно исследовать во всей его сложности: ген вызывает появление признака, свойства, оно, в свою очередь, включает новые гены — те опять индуцируют новые признаки и т. д. и т. п. В этой цепи событий неопытному читателю может показаться трудным различить причину и следствие. Однако сознание того, что общий поток информации в развитии всегда направлен от генов к признакам, должен служить ему ориентиром.

* * *

В этой небольшой книжечке мы рассмотрели, что известно о механизмах развития и что еще не известно. Не известно пока еще больше. Но именно это и делает науку о развитии и особенно интересной и особенно перспективной.

Литература

- Белозерский А. Н. Молекулярная биология — новая ступень познания природы. М., «Знание», 1967.
- Боннер Д. Молекулярная биология развития. М., «Мир», 1967.
- Лопашов Г. В. Что лежит в основе развития организма. М., «Знание», 1968.
- Медведев Ж. А. Молекулярно-генетические механизмы развития. М., «Медицина», 1968.
- Нейфах А. А. Ген и признак. В кн.: «Общая генетика». М., «Наука», 1965.
- Спирин А. С. и Гаврилова Л. П. Рибосома. М., «Наука», 1968.
- Уотсон Д. Молекулярная биология гена. М., «Мир», 1967.

IX МЕЖДУНАРОДНАЯ ЭМБРИОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

Международные эмбриологические конференции стали одной из активных форм сотрудничества ученых всего мира, работающих в области исследования проблем индивидуального развития. Эмбриологические конференции проводятся каждый нечетный год в различных странах. Париж, Лондон, Хельсинки, Берн, а теперь Москва явились местом встреч, местом научных и дружеских контактов эмбриологов. Инициатором и организатором этих эмбриологических конференций является редколлегия международного «Журнала Эмбриологии и Экспериментальной Морфологии», издающегося в Англии. Международные эмбриологические конференции созываются с 1953 г., то есть со времени создания журнала.

IX международная эмбриологическая конференция, состоявшаяся 25—29 августа 1959 г. в Москве, привлекла к себе внимание около 600 участников, среди них — многие выдающиеся ученые США, Англии, Советского Союза, Франции, Германии, Швеции, Японии, Италии, Голландии, Канады и других стран.

На конференции было представлено 13 докладов, 20 фиксированных выступлений на дискуссиях и более 200 демонстраций по актуальным вопросам современной биологии развития.

Проблематика конференции явилась отражением генеральных направлений исследования в эмбриологии. Доклады были сконцентрированы вокруг следующих основных проблем.

Гормоны в развитии и гормональная регуляция белкового синтеза. Доклад Дж. Додда (Англия) «Роль гормонов в развитии низших позвоночных, в частности амфибий» вызвал наибольший интерес.

Регуляция синтеза на генетическом уровне. Здесь было два заседания, посвященных разным уровням в регуляции белкового синтеза, начиная с генетического. Наиболее существенными и интересными были доклады Э. Дэвидсона (США) «Активность генов в хромосомах типа ламповых щеток в оогенезе амфибий: информационное содержание РНК в ооците», Г. П. Георгиева (СССР) «Некоторые аспекты регуляции генной активности в животных клетках», Дж. Пола (Англия) «Определение фенотипа в ходе цитодифференцировки с помощью маскирования генов», А. А. Нейфаха (СССР) «Синтез макромолекулы в раннем развитии». В плане этих же проблем была проведена дискуссия под председательством А. С. Спирина «Регуляция синтеза на уровне трансляции».

Последнее заседание было посвящено вопросам **морфогенетических движений и участию клеточных поверхностей в межклеточных взаимодействиях.** С большим интересом были встречены доклады Г. Гериша (ФРГ) «Участие клеточной мембраны в морфогенетических клеточных взаимодействиях», Ю. М. Васильева (СССР) «Локальные клеточные взаимодействия в культуре эмбриональных фибробластов». На эту же тему была проведена дискуссия под председательством Дж. Тринкауса (США).

Наряду с упомянутыми были проведены дискуссии по другим актуальным проблемам современной биологии развития: «Контроль тканевой специфичности глаза позвоночных» под председательством Т. Ямады (США), «Гормоны в развитии» под председательством Р. Озона (Франция), «Оплодотворение» под председательством Ч. Остина (Англия).

Одной из наиболее эффективных форм научных обсуждений были демонстрации. Широкое использование формы научных сообщений в виде демонстраций является особенностью международных эмбриологических конференций. В неформальной дружеской обстановке они позволяют проводить обсуждение решений методических проблем, деталей постановки опытов, а также научных идей и гипотез. Демонстрации позволяют представить работы большого количества участников, способствуют бо-

лее активным формам общения и нередко представляют собой даже больший интерес, чем доклады. В частности, это позволило провести ознакомление с большим количеством исследований советских ученых и показало высокий уровень работ ряда научных коллективов.

Московская конференция по своим масштабам явилась самой многочисленной по сравнению с предшествующими, что отражает общую тенденцию роста числа участников международных эмбриологических конференций и возрастание интереса к проблемам индивидуального развития в мировой науке.

Состоявшееся во время конференции заседание Оргкомитета Международных Эмбриологических Конференций постановило созвать следующую X международную эмбриологическую конференцию в Глазго (Англия) в июле-августе 1971 г.

О. ХОПЕРСКАЯ,
Институт биологии развития