

ЛЕКЦИЯ 4. ОРГАНОГЕНЕЗ

Гастрюляция, нейруляция, их нарушения. Нервный гребень и нейрокростопаии. Сомитогенез. Закладка осевого комплекса органов. Формирование тела. Производные зародышевых листков. Мезенхима. Сигнальные пути. Врожденные пороки

I. ГАСТРУЛЯЦИЯ И ЗАРОДЫШЕВЫЕ ЛИСТКИ

Гастрюляция начинается в конце второй недели развития и характеризуется появлением у клеток способности перемещаться. В эпибласте зародышевого диска формируется первичная полоска – структура, через которую происходит перемещение клеток.

Образование первичных зародышевых листков. Через первичную полоску мигрируют клетки, участвующие в образовании первичных зародышевых листков.

1. Зародышевая энтодерма происходит из части эпибласта, расположенной спереди от первичной полоски.

2. Зародышевая и внезародышевая мезодерма. Через заднюю часть первичной полоски мигрируют клетки эпибласта, образующие мезодерму. Сначала перемещаются клетки будущей внезародышевой мезодермы, а затем клетки для мезодермы зародыша.

а) Хорда — производное мезодермы. Хорду формируют мезодермальные клетки, расположенные вдоль срединной линии зародыша. Они мигрируют через головной конец первичной полоски в области первичного узелка по направлению к будущей головной части зародыша.

3. Эктодерма зародыша образуется за счёт не выселяющихся из эпибласта клеток.

Г. Этические проблемы. Две недели пренатального развития человека, срок формирования первичной полоски, рассматривают как своеобразную критическую точку для последующей нейруляции и формирования нервной системы. Именно поэтому многие эмбриологи, руководствуясь соображениями этического порядка, предлагают этим периодом ограничить использование для научных исследований эмбрионов человека, полученных методом экстракорпорального оплодотворения.

II. НЕЙРУЛЯЦИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ СОМИТОВ

В результате гастрюляции сформировались зародышевые листки, части которых, влияя друг на друга, индуцируют образование новых структур. Пример подобного влияния — первичная эмбриональная индукция; её результат — развитие из дорсальной эктодермы нервной системы (ткани). **Нейруляция** — процесс закладки нервной системы и осевых структур. Она начинается с 16 суток развития (первые признаки формирования нервной пластинки) и в основном завершается к 22–23 суткам. Почти одновременно из мезодермы формируются **сомиты** и **нефротом**.

А. Стадии нейруляции: 1) индукция и формирование нервной пластинки (19-е сутки); 2) приподнимание краёв нервной пластинки и образование нервного желобка (20-е сутки); 3) появление нервных валиков; 4) формирование нервного гребня и начало выселения из него клеток; 5) слияние нервных валиков — образование нервной трубки (22-е сутки); 6) смыкание эктодермы над нервной трубкой. Зачаток ЦНС появляется на 23-24 сутки.

Б. Первичная эмбриональная индукция. Нейральная, или первичная эмбриональная индукция — образование нервной пластинки из дорсальной эктодермы. Этот процесс определяет **организатор** — **хордомезодерма**. В ходе первичной эмбриональной индукции детерминируется судьба клеток, дающих начало нервной системе.

1. Нейрализующий фактор. Возможно, клетки хордомезодермы выделяют химический фактор, вызывающий индукцию. Это гипотетическое вещество называют нейрализующим фактором.

2. Внутренний фактор. Получены данные о роли программы самих эктодермальных клеток в образовании зачатка нервной системы.

3. Гомеобокс. Начало дифференцировки клеток развивающейся нервной пластинки контролируют гены, содержащие гомеобокс. При совместном культивировании эктодермальных клеток до начала их дифференцировки с мезодермальными клетками установлено, что эктодермальные клетки из спинной части зародыша более чувствительны к индукции и чаще экспрессируют гомеобокс. Это может означать, что ещё до гастрюляции клетки дорсальной эктодермы [пре]детерминированы для превращения в нервную ткань.

4. Щелевые контакты и образование нервной пластинки. В формировании нервной пластинки, а также в её дальнейшей дифференцировке важную роль играют информационные взаимодействия между клетками через щелевые контакты.

В. Нервная пластинка — утолщённая часть дорсальной эктодермы, возникшая в результате первичной эмбриональной индукции, происходящей по кранио-каудальному градиенту. При формировании нервной пластинки происходит удлинение клеток. При этом микротрубочки в них ориентируются параллельно дорсо-вентральной оси. Призматические клетки сформированной нервной пластинки расположены на базальной мембране, содержащей фибронектин, сульфатированные гликозаминогликаны. Клетки нервной пластинки в апикальной части соединены при помощи плотных контактов, а в базальной части — щелевых.

Г. Нервная трубка. Вскоре после образования края нервной пластинки приподнимаются, и формируются нервные валики. Между валиками расположен нервный желобок. Позднее края нервных валиков смыкаются по срединной линии, и образуется замкнутая нервная трубка.

1. Сроки формирования. Признаки нейруляции отмечены с 16-го дня развития и проявляются в виде утолщения дорсальной эктодермы в области срединной линии. На 18-й день чётко определяется нервный желобок. На 18–22-й день происходит постепенное приподнимание краёв нервной пластинки и образование нервных валиков, растущих в медиальном и дорсальном направлениях, а затем соединяющихся по срединной линии. Замыкание нервной трубки происходит не одновременно по длине зародыша: сначала — на уровне третьей пары сомитов,

т.е. ствола будущего мозга (на 22-е сутки), а вслед за этим — и в других отделах. В эмбриональной нервной системе имеется ещё одна область, где достаточно рано происходит замыкание нервной трубки — уровень формирования зачатков глаз. К 6-й неделе заканчивается процесс реорганизации каудальной части нервной трубки, а к 8-й неделе образуется *конский хвост*, что знаменует окончание нейруляции.

2. **Нейропоры.** Краниальный и каудальный участки нервной трубки долго остаются незамкнутыми, их называют соответственно передним и задним нейропором. Передний нейропор закрывается на 23–26-й день развития, а задний — на 26–30-й день.

Д. Нервный гребень. После смыкания валиков и образования нервной трубки часть эктодермы, расположенная между нейральной и ненейральной (кожной) эктодермой, формирует новую структуру — нервный гребень.

Е. Нейрогенные плакоды — утолщения эктодермы, расположенные латерально по обе стороны от формирующейся нервной трубки в краниальном отделе зародыша.

Производные нейрогенных плакод: нейроны обонятельной выстилки, нейроны вестибулярного и слухового ганглиев, а также чувствительные нейроны коленчатого, каменистого, узловатого и тройничного ганглиев черепных нервов.

Ж. Дефекты нейруляции. Дефекты формирования нервной трубки, а также дефекты выселения клеток из нервного гребня и их последующей миграции (нейрокриптопатии) **встречаются у 1–2 на 1.000 новорождённых**. В этих случаях в амниотической жидкости плода возрастает содержание α -фетопротеина и ацетилхолинэстеразы.

Нейрокриптопатии — результат нарушения миграции, дифференцировки и межклеточных взаимодействий производных нервного гребня.

3. **Мезодерма и сомиты.** Клетки зародышевой мезодермы выселяются из эпибласта; формируется **пресомитная мезодерма**, из которой возникают **сомиты** — симметричные парные структуры по бокам от хорды и нервной трубки. Из мезодермы образуется ещё два крупных зачатка: **нефротом** (промежуточная мезодерма) и **латеральная мезодерма**.

1. **Пресомитная мезодерма.** Клетки, прошедшие через первичную полосу, мигрируют в латеральном направлении и образуют непрерывный пласт толщиной в несколько клеток. В непосредственной близости от нервной трубки и хорды мезодермальные клетки образуют скопление — концентрические слои клеток метамерной организации в виде потенциальных сомитов, или сомитомеров, появляющихся очень рано — во время гастрюляции. Сомитомеры парааксиальной мезодермы определяют сегментацию хорды, нервной трубки, промежуточной мезодермы и мезодермы латеральной пластинки.

2. **Сомиты.** В результате пролиферации клеток, их миграции и последующей агрегации из сомитомеров формируется дорсальная мезодерма — сомиты. Образование сомитов происходит от головного к хвостовому концу зародыша параллельно с регрессией первичного узелка. Новая пара сомитов образуется сзади от последней уже сформированной пары через определённый промежуток времени. Этот интервал составляет в среднем 6,6 часа. В сомите существует полость, ограниченная клетками, связанными между собой при помощи плотных контактов. В каждом сомите различают **склеротом**, **дерматом** и **миотом**; их клетки имеют свои пути миграции и служат источником для различных структур.

а. Склеротом. Под влиянием хорды и нервной трубки клетки вентро-медиальной области сомитов (склеротом) интенсивно размножаются и выселяются из сомита, окружая хорду и вентральную часть нервной трубки. Выселившиеся клетки дифференцируются в хрящевые и образуют позвонки, рёбра и лопатки.

б. Миотом и дерматом. В оставшейся дорсо-латеральной части сомита выделяют миотом (внутренний слой клеток, образующий впоследствии скелетную мускулатуру) и дерматом (наружный слой, зачаток соединительнотканной части кожи).

3. **Нефротом.** Латеральнее сомита промежуточный листок представлен скоплением клеток *т.н.* промежуточной мезодермы (нефротом) — зачаток мочевыделительной и половой систем.

4. **Латеральная мезодерма.** Расположенная латеральнее нефротом мезодерма (мезодерма латеральной пластинки) расщеплена на два листка: дорсальный и вентральный.

а. Дорсальный листок — соматическая мезодерма (из неё образуются серозные оболочки).

б. Вентральный (висцеральный) листок, или спланхническая мезодерма (из неё образуются сердце, кора надпочечников, строма гонад, соединительная и гладкомышечная ткани внутренних органов и кровеносных сосудов).

III. ОРГАНОГЕНЕЗ

На 4-й неделе завершается нейруляция, и начинается активная закладка органов — органогенез. На этом сроке появляются зачатки конечностей, и закладываются основные системы органов, но процесс их роста и становления функций продолжается в плодном и постнатальном периодах.

1. **Клональная теория развития.** По этой теории (Mintz, 1974), любая ткань и орган берут начало из небольшой группы клонов, каждый из которых образуется из своей стволовой клетки. *Например*, пигментные клетки мышцы развиваются из 34 примордиальных меланобластов нервного гребня, фоторецепторные клетки обоих глаз формируются из 20 клонов, проксимальные каналы почек происходят из 4–5 клеток.

2. **Роль мезодермы.** На ранних стадиях становления общего плана тела важную роль играет мезодерма, служащая первичным носителем позиционной информации. Решающее значение в органогенезе имеют индукционные взаимодействия.