

## ЛЕКЦИЯ 4. ОРГАНОГЕНЕЗ

Гастрюляция, нейруляция, их нарушения. Нервный гребень и нейрокрисопатии. 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  $\alpha$ -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 каналцы 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.