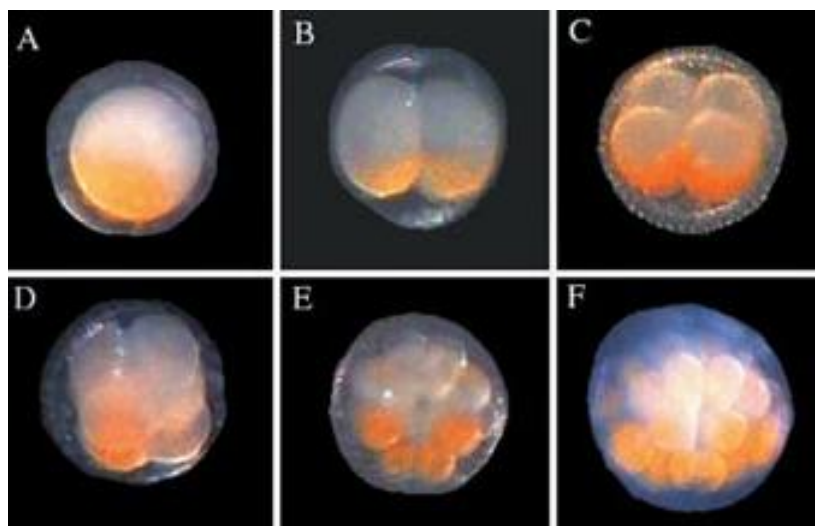


Міністерство освіти і науки України
Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара
Факультет біології, екології та медицини
Кафедра загальної біології та водних біоресурсів

Т.С. Шарамок, О.В. Федоненко

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК ДО ВИВЧЕННЯ ДИСЦИПЛІНИ

«МЕХАНІЗМИ ОНТОГЕНЕЗУ»



Дніпро

2016

УДК 575.16(042.4)

ББК 28.03я73

Навчальний посібник розроблений відповідно до навчальної програми нормативної дисципліни «Механізми онтогенезу» для студентів, що навчаються за ОКР спеціаліста та магістра за спеціальністю 091 – Біологія. У посібнику узагальнені дані навчальної літератури щодо механізмів онтогенезу. Висвітлені онтогенетичні механізми росту та морфогенезу: взаємодія та диференціювання клітин на різних етапах онтогенезу, регуляція диференціальної активності генів та особливості генетичного контролю розвитку організмів.

Посібник може бути корисним студентам, що навчаються за біологічними та педагогічними спеціальностями.

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК ДО ВИВЧЕННЯ ДИСЦИПЛІНИ «МЕХАНІЗМИ ОНТОГЕНЕЗУ»

Укладачі: канд. сільгосп. наук, доц. Т.С. Шарамок
д.б.н., проф. О.В. Федоненко

*Затверджено до друку рішенням Вченої ради
факультету біології, екології та медицини
Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара
(Протокол № 8 від 26.09.2016)*

Шарамок Т.С. Навчальний посібник до вивчення дисципліни «**Механізми онтогенезу**»/ Т.С. Шарамок, О.В. Федоненко. – Дніпро: ДНУ ім. О. Гончара, 2016. – 34 с.

УДК 575.16(042.4)
ББК 28.03я73

©Т.С. Шарамок, О.В. Федоненко, 2016

ВСТУП

Індивідуальний розвиток організму, або онтогенез, - це сукупність послідовних процесів з моменту виникнення зиготи до утворення складного багатоклітинного організму з великою кількістю по-різному диференційованих клітин, тканин і органів; розвиток складних організмів із порівняльно простих за будовою яйцеклітин.

Основу індивідуального розвитку складає послідовна реалізація спадкової інформації на всіх стадіях існування організму (від зиготи до смерті) за певних умов зовнішнього середовища. Головну особливість розвитку становить зростання складності та різноманітності, або диференціювання.

Термін «онтогенез» використовував Е. Геккель у 1866 році при формулюванні біогенетичного закону, маючи на увазі під онтогенезом тільки процес внутрішньоутробного розвитку. В даний час з цим терміном зв'язується весь спектр послідовних перетворень: ріст, диференціювання, інтеграція частин організму, що розвивається від моменту появи до закінчення життєвого циклу.

Онтогенезу властива періодизація: доембріональний (прогенез), ембріональний і післяембріональний періоди.

Прогенез - виникнення і розвиток статевих клітин у батьківських особин.

Ембріональний період - час від моменту запліднення до формування організму і виходу зародка з яєчних оболонок.

Постембріональний період - час від народження до смерті індивідуума.

До постембріональних процесів відносяться ріст, метаморфоз, нестатеве розмноження і регенерація. Іншими словами, навіть дорослий організм розвивається, так як клітини і тканини безперервно оновлюються.

Виявлення механізмів клітинних і системних процесів просторових і часових перетворень у життєвому циклі організму становить основну проблему сучасної біології розвитку. Сучасна біологія розвитку розглядає такі механізми онтогенезу: взаємодія та диференціювання клітин на різних етапах онтогенезу, регуляція диференціальної активності генів та особливості генетичного контролю розвитку організмів. При цьому основна увага дослідників зосереджена на питаннях, які висвітлюють хід автономної і залежної детермінації, способи управління диференціальною активністю генів в період розвитку багатоклітинних організмів.

ВЗАЄМОДІЯ КЛІТИН В ОНТОГЕНЕЗІ

Поділ клітин

Поділ клітин (розмноження, проліферація) відіграє велику роль у процесах онтогенезу. По-перше, завдяки поділу з зиготи, яка відповідає одноклітинній стадії розвитку, виникає багатоклітинний організм. По-друге, проліферація клітин, що відбувається після стадії дроблення, забезпечує зростання організму. По-третє, виборчому розмноженню клітин належить помітна роль у забезпеченні морфогенетичних процесів. У постнатальному періоді індивідуального розвитку завдяки клітинному поділу здійснюється оновлення багатьох тканин у процесі життєдіяльності організму, а також відновлення втрачених органів, загоєння ран.

У період дроблення клітини діляться швидше, ніж на більш пізніх етапах онтогенезу. Під час гастрюляції та органогенезу поділ відбувається вибірково в певних областях зародка. Розтягування клітин при їх русі стимулює і клітинний поділ. Помічено, що там, де швидкість клітинного ділення висока, відбуваються і якісні зміни в структурі ембріональної закладки, тобто органогенетичні процеси супроводжуються активним розмноженням клітин. Особливе значення відіграє нерівномірність розмноження клітин у ході органогенезу і гістогенезу. Стимулами, що спонукають клітини до поділу, є фактори росту.

Фактори росту - це природні сполуки, здатні стимулювати зростання, проліферацію і / або диференціювання живих клітин. Як правило, це пептидні або стероїдні гормони, функціонують як сигнальні молекули для взаємодії між клітинами. Прикладами є цитокіни і гормони, які зв'язуються специфічними клітинними рецепторами. **Цитокіни** - невеликі пептидні інформаційні молекули. Цитокіни мають молекулярну масу, що не перевищує 30 кД. Цитокін виділяється на поверхню клітини А і взаємодіють з рецептором, що знаходиться поруч з клітиною В. Таким чином, від клітини А до клітини В передається сигнал, який запускає в клітині В подальші реакції.

Однак фактор росту, що активує мітоз клітин одного типу, може діяти як інгібітор проліферації клітин іншого типу. Наприклад, фактор росту епідермісу (*epidermal growth factor*, EGF) може пригнічувати проліферацію клітин кишкового епітелію щурів. Більшість факторів росту надає мітогенну дію, зв'язуючись з рецепторами мембрани клітини, що призводить до активації ферменту, асоційованого з цими рецепторами і запускає сигналінг і каскад мітогенактивуючих протеїнкиназ, які запускають експресію певних генів.

Поряд з факторами росту відома ціла низка поліпептидних інгібіторів проліферації клітин. Тканиноспецифічними інгібіторами клітинного ділення є **кейлони**. Вони являють собою білки і глікопротеїди, які, виходячи з клітини, проникають у кровоток або дифундують у міжтканинній рідині до інших клітин. Передбачається, що вплив кейлонів на клітину пов'язаний із гальмуванням вступу клітини в мітоз з фази G₂ або з фази G₁ у S фазу, а також з впливом на процеси синтезу ДНК у S фазі. Це призводить до пригнічення або

уповільнення швидкості ділення клітин у тих тканинах, які їх виробляють. Певна концентрація кейлонів даного виду клітин у крові не дає можливості цим клітинам необмежено розмножуватися, підтримує їх оптимальну чисельність для виконання функції на певному рівні, а також забезпечує рівновагу між окремими клітинними популяціями. При зниженні концентрації кейлонів у крові (наприклад, при резекції частини органу) клітини починають проліферувати до тих пір, поки їх чисельність не зросте настільки, щоб кейлону, який виробляється ними, було досить для пригнічення подальшого розмноження.

Кейлони мають тканинну, але не мають видової специфічності. Наприклад, кейлони, що виробляються клітинами печінки, «впливають» тільки на клітини печінки, але не на клітини нирки.

Вихід клітини з фази G_0 і вступ її до мітотичного циклу ініціюється різними зовнішніми стимулами, в першу чергу різними цитокінами, що належать до групи чинників зростання. Крім цього, для поділу більшості типів нормальних клітин необхідна також і взаємодія специфічних рецепторів клітини - інтегринів, з певними білками позаклітинного матриксу (фібронектином, колагеном).

Регуляція клітинного поділу може здійснюватися також за допомогою контактного гальмування при встановленні міжклітинних контактів. Багато клітин здатні ділитися тільки будучи прикріпленими до зовнішніх структур. Наприклад, для епітеліоцитів такою структурою є базальна мембрана, а для фібробластів - колагенові волокна міжклітинної речовини. Якщо клітина встановлює контакт не з позаклітинним матриксом, а з іншими клітинами, то при певній щільності клітин спостерігається припинення поділу.

Вважається, що кількість циклів клітинних поділів у ході онтогенезу генетично визначена. Поділ клітин протікає з різною інтенсивністю, в різний час і в різних місцях, носить клональний характер і піддається мутаційним змінам. Все це характеризує клітинний поділ як складну функцію цілісного організму, що підкоряється регулюючим впливам на різних рівнях: генетичному, тканинному, онтогенетичному, біогеоценотичному.

Міграція клітин

Міграція клітин (клітинні переміщення) поряд з іншими клітинними процесами має дуже велике значення, починаючи з періоду гастрულляції і далі в ході морфогенезу. Клітини **мезенхимного** типу мігрують поодинокі і / або групами, а **клітини епітелію** - погоджено, пластом. Клітини мезенхимного типу найбільш рухливі, так як не утворюють між собою стійких контактів.

До узгоджених переміщень пластів епітеліальних клітин відносяться вигинання клітинних пластів шляхом випинання або інвагінації, відшнуровуванням, утворення потовщень - плакод.

Прикладом міграції мезенхимних клітин пов'язані з переміщенням клітин нервового гребеня (рис. 1; 2) і первинних статевих клітин із жовткової ентодерми в зачаток статевої залози.

Клітина нервового гребеня може дати початок різним клітинним типам залежно від місця її майбутньої локалізації.

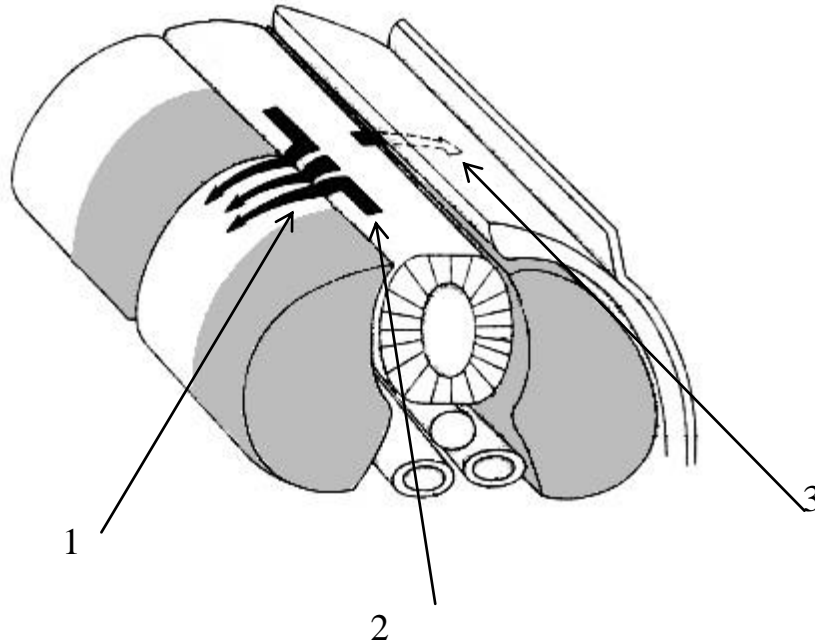


Рис. 1. Шляхи міграції клітин нервового гребеня (за Гілбертом, 1993):
1 - перший шлях; 2 - другий шлях; 3 - третій шлях

Перший шлях простягається у вентральному напрямку через передній відділ соміта (в задній відділ соміта клітини нервового гребеня вступати не можуть). Деякі з цих клітин досягають спинної аорти, де з них формуються симпатичні ганглії. Інші клітини, що потрапляють в краніальні та шийні області зародка, дають початок парасимпатичному відділу периферичної нервової системи. В особливих областях тіла клітини нервового гребеня, що мігрували цим же шляхом, утворюють скупчення хромафінних клітин мозкової речовини надниркових залоз.

Другий шлях переміщення розташованих поблизу заднього відділу соміта клітин нервового гребеня - уздовж нервової трубки вперед або назад. Потім вони вступають в передні відділи власних або прилеглих до них сомітів. Тут вони об'єднуються з деякими з клітин нервового гребеня, спочатку розташованих навпроти переднього відділу соміта, і формують ганглії дорсальних корінців спинного мозку.

Третій шлях міграції клітин нервового гребеня проходить у дорсолатеральному напрямку під покривним епітелієм зародка. Деякі з цих клітин диференціюються в пігментні клітини (у ссавців - меланоцити). Вони рухаються з центральної дорсальної області по вентральній поверхні покривного епітелію, досягаючи шкіри живота.

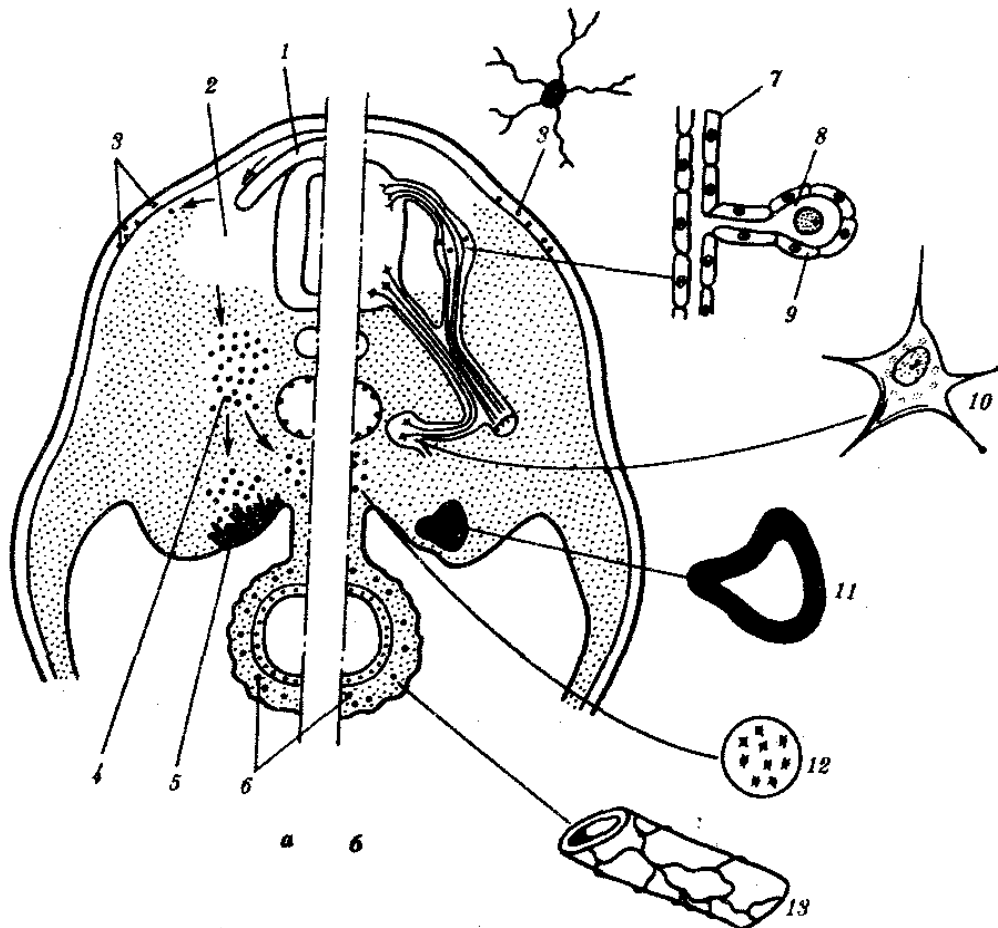


Рис. 2. Міграції клітин нервового гребеня (за Яригіним, 2003):
а-поперечний зріз зародка, б-похідні клітин нервового гребеня у дорослого організму;

1-нервовий гребінь, 2-вузол спинного корінця, 3-пігментні клітини, 4-симпатичний вузол, 5- наднирник, що розвивається 6-нервові сплетіння в стінці кишки, 7- клітина шванівської оболонки, 8-уніполярний чутливий нейрон, 9-клітина супутник, 10-мультиполярний нейрон симпатичного вузла, 11-хромафінна клітина в мозковій речовині наднирника, 12- превертебральне сплетіння, 13- парасимпатичне сплетіння в кишці;
стрілками показано напрямок міграції клітин нервового гребеня.

Порушення, міграції клітин у ході ембріогенезу призводить до недорозвинення органів або до їх гетеротопії, зміни нормальної локалізації. Те й інше є вродженими вадами розвитку. Якщо порушується міграція нейробластів, то виникають острівці сірої речовини в білій речовині, при цьому клітини втрачають здатність до диференціювання. Більш виражені зміни міграції призводять до мікрогірії і полігірії (велике число дрібних і аномально розташованих звивин великих півкуль), або, навпаки, до макрогірії (потовщення основних звивин), або до агірії (гладкий мозок, відсутність звивин і борозен великих півкуль).

Не менш значима роль міграції клітин і в постембріональному розвитку. Так, амебоїдний рух макрофагів забезпечує реалізацію реакцій імунітету;

переміщення сперматозоїдів необхідних для запліднення; міграції клітин епідермісу призводять до закриття ранової поверхні при пошкодженнях шкіри.

Міграція клітин здійснюється на основі дистанційних та контактної взаємодій. До дистантних відноситься, наприклад, переміщення за градієнтом концентрації - хемотаксис. Основою міграції клітин багатоклітинних тварин як в ембріогенезі, так і в постнатальному розвитку є контактні взаємодії, перш за все, серед міжклітинного матриксу і мігруючих клітин. Компоненти міжклітинного матриксу (колаген, фібронектин, ламінін, глікозаміноглікани і інші речовини) надають стимулюючий ефект на переміщення клітин.

Взаємозв'язок мігруючих клітин з компонентами міжклітинного матриксу здійснюється особливим видом клітинних рецепторів - білками-інтегринами. Напрямок міграції може бути задано неоднорідністю компонентів матриксу, кривизною його поверхні або мікрорельєфом, які служать розпізнавальними знаками для вибору напрямку переміщення і зосередження певних типів клітин в ділянках закладки майбутніх органів або регенерації.

Крім доставки клітинного матеріалу в потрібну область зародка, міграція забезпечує певний характер розташування клітин у зачатку структури, що формується, внаслідок чого останній набуває форму. Наприклад, в зачатку головного мозку клітини переміщуються із зони розмноження, прилеглої до порожнини невроцелю, до зовнішньої сторони нервової трубки і утворюють ряд випинань, так званих мозкових міхурів.

Таким чином, міграція клітин знаходиться під генетичним контролем і є одним з найважливіших механізмів розвитку, що визначає правильність формування структури, форми органів, їх локалізацію.

Сортування клітин

У процесі ембріогенезу клітини не тільки активно переміщуються, але й «впізнають» одна одну, тобто утворюють скупчення і пласти тільки з певними клітинами. Значні координовані переміщення клітин характерні для періоду гастрულляції. Сенс цих переміщень полягає в утворенні відокремлених один від одного зародкових листків з абсолютно певним взаємним розташуванням. Клітини сортуються упорядковано в залежності від їх властивостей, тобто вибірково. Необхідною умовою сортування є певна ступінь рухливості клітин і особливо рухливість їх мембран.

Вперше на відмінності в рухливості і здатності до злипання (**адгезії**) між клітинами, які належать до різних зародкових листків, звернув увагу Г. Гольтфретер у 30-х рр. XX століття, який провів ряд дослідів. У подальшому вчені модифікували його досліди з різними клітинами. Сенс цих дослідів полягає в тому, що зародки тритонів або інших тварин на стадії гастрული дисоціюють за допомогою ферменту трипсину, який руйнує матеріал, що з'єднує клітини між собою. Дисоційовані (дезагредовані) клітини ретельно перемішували і потім створювали такі умови, щоб клітини могли вільно переміщатися і з'єднуватися одна з одною. Спочатку клітини представляли

безладну суміш, потім клітини ектодерми, мезодерми і ентодерми роз'єднувалися (сегрегували) і збиралися в окремі групи, кожна з яких представляла собою клітинний агрегат з однорідних клітин. Утворювалися знову зародкові листки, розташовані іноді навіть у звичайному для них порядку (рис. 3).

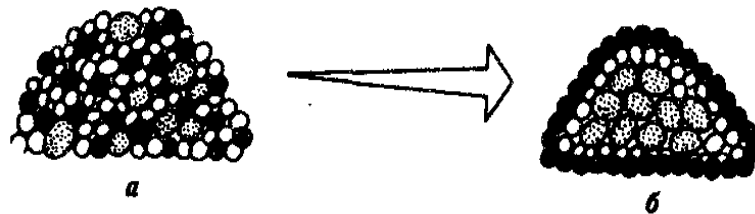


Рис. 3. Адгезія клітин зародкових листків (за Яригіним, 2003):
а-суміш дисоційованих клітин гастрюли амфібій, б-клітини ектодерми, мезодерми і ентодерми, що групуються пошарово шляхом адгезії.

Вибірче сортування і адгезія клітин забезпечується наявністю на їх мембранах молекул міжклітинної адгезії (CAM, від англ. *celladhesion molecules*), які пов'язані з мембраною клітини і забезпечують механічну взаємодію клітин. Часто вони пронизують мембрану і приєднуються до цитоскелету. В багатьох випадках окрема молекула здатна взаємодіяти не з однією, а з декількома речовинами, для чого служать різні ділянки зв'язування. Зазвичай білки міжклітинної адгезії розташовані кластерами і утворюють ділянки зв'язування. До молекул адгезії відносять 4 сімейства білків: кадгерини, селектини, інтегрини і імуноглобуліни.

На етапах раннього ембріонального розвитку основна роль у забезпеченні механізму виборчого сортування і адгезії клітин належить глікопротеїнам плазматичної мембрани - кадгеринам.

Взаємодію молекул адгезії описано на прикладі раннього ембріогенезу ссавців. На початку дроблення бластомери розташовуються рихло. Потім відбувається компактизація клітин – бластомери туляться один до одного, щільно упаковуються і зв'язуються міжклітинними сполуками. Так, антитіла до Е-кадгеринів блокують компактизацію бластомерів, беруть участь у формуванні щільних контактів між клітинами трофобласта в бластоцисті плацентарних ссавців. Крім Е-кадгеринів, важливу роль в імплантації зародка беруть участь Р-кадгерини. Молекули зазначених субкласів локалізовані на поверхні клітин трофобласта і матки та забезпечують прилипання зародка до епітелію матки на початковому етапі цього процесу.

Механізм виборчого сортування і адгезії лежить в основі і багатьох інших процесів органогенезу, зокрема, формування м'язових волокон при злитті міобластів, встановлення контактів між аксонами клітин сітківки і нейронами інших відділів зорового аналізатора і т. ін. Порушення механізму виборчого клітинного сортування та адгезії в ході органогенезу призводить до формування таких вад розвитку, як незрощення нервової трубки, незмикання

верхньощелепних кісток і їх піднебінних відростків (ущелина твердого піднебіння).

У постнатальному онтогенезі при порушенні синтезу молекул адгезії може спостерігатися порушення проліферації клітин, що призводить до утворення пухлин. Втрата клітинами молекул адгезії супроводжується стійкою дестабілізацією міжклітинних контактів і подальшим метастазуванням.

Загибель клітин

У розвитку зародків поряд з розмноженням клітин важливу роль відіграють процеси загибелі клітин.

На даний час розрізняють два принципово різних типи клітинної загибелі: **апоптоз** (в перекладі з грецького «відпадає») і **некроз**.

Апоптоз - запрограмована загибель клітин, поширений і типовий для фізіологічних умов. Поряд з описаними вище розподілом, сортуванням і міграцією клітин, він сприяє досягненню характерних для певного біологічного виду рис його морфофункціональної організації. Отже, апоптоз є природним, еволюційно обумовленим і генетично контрольованим механізмом морфогенезу.

У постнатальному розвитку апоптоз забезпечує загибель клітин на стадіях диференціювання (наприклад, еритроцитів), старіючих і пошкоджених клітин, знищення аутореактивних (діючих проти власних клітин) клонів лімфоцитів і т. ін. Крім цього, протягом усього розвитку механізм запрограмованої клітинної загибелі забезпечує регуляцію чисельності клітин, а саме - встановлення потрібної рівноваги між процесами проліферації і загибелі клітин, що, в одних ситуаціях, забезпечує стабільний стан організму, в інших - зростання або атрофію тканин і органів.

Програма апоптичної загибелі складається з наступних основних етапів:

- індукція, або запуск програми апоптозу;
- активація проапоптичних білків;
- каскад каспаз (протеази, що мають в активному центрі залишок цистеїну, і розрізняють свої субстрати по специфічному залишку аспарагінової кислоти), що розщеплюють білки-мішені;
- руйнування внутрішньоклітинних органел або їх перебудова;
- фрагментація клітини на апоптичні тільца;
- підготовка клітини і її фрагментів до фагоцитозу макрофагами або сусідніми клітинами.

У запуску апоптозу беруть участь різні органели, але перш за все - плазматична мембрана і мітохондрії. Індукція апоптозу та активація проапоптичних білків веде до активації каспаз (цистеїнових протеаз) - ініціаторних і ефекторних, які функціонують як протеолітичні каскади. Це призводить до руйнування структурних білків, білків-регуляторів клітинного циклу та інших. Активовані каспазою ферменти (наприклад, ендонуклеази) беруть участь у руйнуванні ядерної ламіни, порушенні цілісності ДНК,

компактизації хроматину, руйнуванні апарату Гольджі, мітохондрій, елементів цитоскелету та інших органел.

Крім каспазного механізму, є некаспазний механізм апоптичної загибелі. З мітохондрій виходять і мігрують в ядро флавопротеїни AIF (*apoptosis inducing factor*) і ендонуклеази G, що викликають розпад ядерної ДНК на великі фрагменти. Конденсація хроматину і експозиція фосфатидилсерина в зовнішньому шарі плазматичної мембрани відповідають ознакам апоптозу.

Морфологічні перетворення в процесі апоптозу виражаються в різному ступені розпаду внутрішньоклітинних компонентів. Кінцевими етапами апоптозу є ущільнення цитоплазми, фрагментація ядер і самих клітин з утворенням апоптичних тілець, в яких можуть бути фрагменти ядер, елементи апарату Гольджі, мітохондрій і т. ін.

Найбільш яскраві приклади руйнування клітин і органів відносяться до постембріональних стадій метаморфозу земноводних і комах. У пуголовок резорбуються (розсмоктуються) хвіст, кишечник і зяброві кришки, у личинок комах руйнується більшість внутрішніх органів. У ході ембріонального розвитку вищих хребетних і людини також мають місце процеси дегенерації органів, які спочатку закладаються, а потім зникають. У особин жіночої статі дегенерують Вольфові протоки, у особин чоловічої статі - Мюллерові протоки, що є, мабуть, результатом впливу статевих гормонів. У ембріона людини спочатку закладаються ребра у 7-го шийного хребця і 9-10 хвостових хребців, потім вони зазвичай зникають, так що шийні хребці, як правило, ребер не несуть і в п'ятій точці залишається 4-5 хребців.

Чимале значення належить процесам загибелі клітин при утворенні порожнин тіла або судин (так звана кавітація), що мають спочатку вигляд тяжів без просвіту.

У центральній нервовій системі спочатку утворюється більше нервових клітин, ніж потім зберігається, так як частина нейронів, які не встановили зв'язку зі своїми мішенями, гине.

Найбільш вивчені процеси загибелі клітин (апоптоз) при утворенні дефінітивної форми кінцівок птахів і ссавців. У курчати нирки кінцівок закладаються у вигляді бічних потовщень соматоплеври приблизно на 55-й годині розвитку. Вони виростають з тіла зародка у вигляді виступів, покритих ектодермою і заповнених мезодермальною тканиною. У міру їх зростання починають проступати контури кінцівок. Процес формування контурів супроводжується відмиранням клітин у ряді мезодермальних ділянок нирки кінцівки.

Так звана задня некротична зона (ЗНЗ) забезпечує формування контурів проксимальних областей кінцівок. Максимальної протяжності ЗНЗ досягає до 96-ї години розвитку. До цього часу гине 1500-2000 клітин, що поглинаються приблизно 150 макрофагами. Інші клітини мезодерми, що примикають до зони некрозу, не гинуть. Група клітин майбутньої ЗНЗ, пересаджена зі свого місцезнаходження на бічну поверхню тіла зародка за 40 годин до початку очікуваного некрозу, все одно гине в ті ж терміни, що і на своєму звичайному

місці. В даному прикладі проявляється генетична запрограмованість загибелі певних клітин, яку можна образно назвати «внутрішнім годинником смерті».

Загибель клітин контролюється не тільки генетично, а й на рівні клітинних взаємодій.

Цікаве порівняння впливу умов на процеси загибелі клітин дистальної частини лапок у курчати і каченяти. Як відомо, у каченят загибель клітин дистальної частини лапки невелика, внаслідок чого у них між другим, третім і четвертим пальцями утворюються перетинки. Коли створювали химери, поєднуючи мезодерму з нирки ноги качки з ектодермою курчати і навпаки, підсаджуючи потім химерні нирки кінцівок на бічну поверхню курячого зародка, в обох випадках отримували розвиток по типу качиної кінцівки, тобто з перетинкою між пальцями (рис. 4).

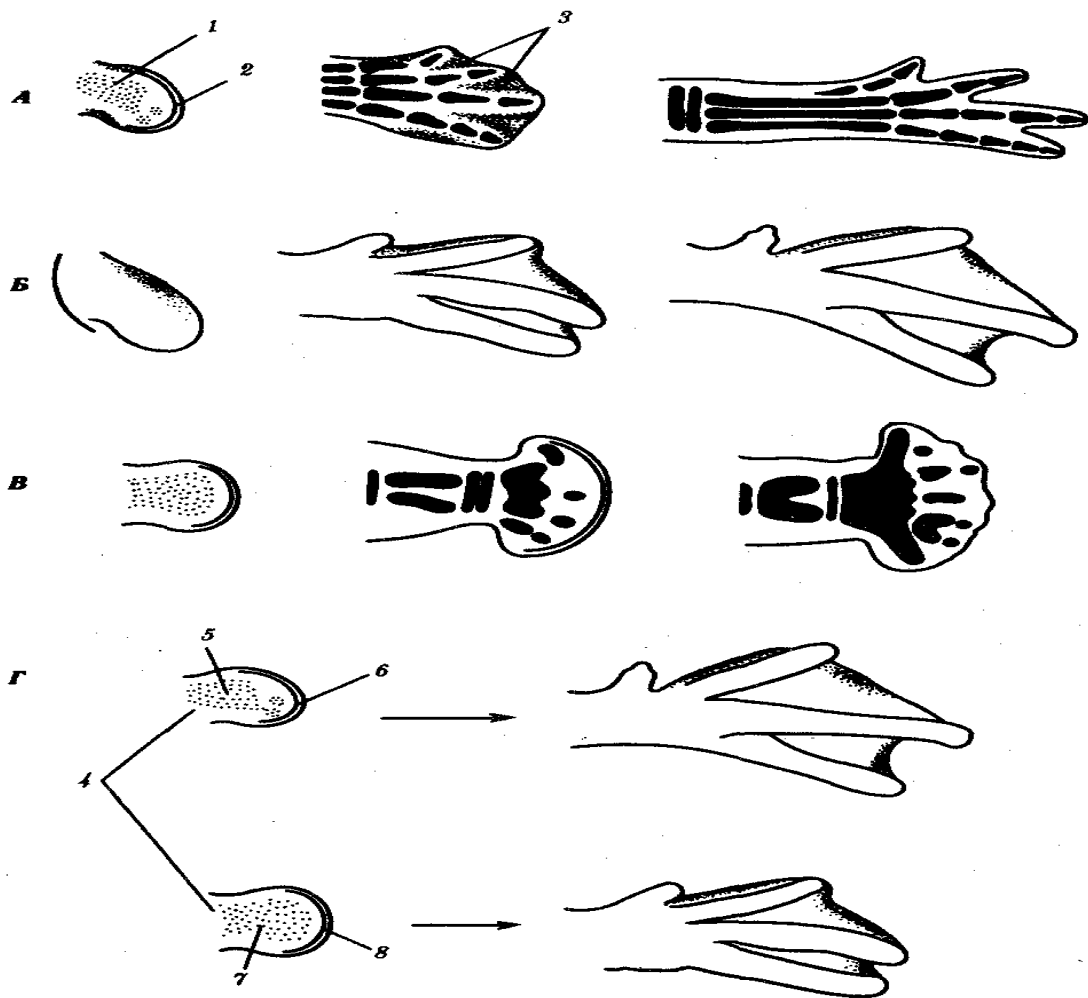


Рис. 4. Розвиток задньої кінцівки курчати (А) і каченяти (Б); мутація *talpid* (В) і досліди з пересадки мезодерми і ектодерми в нирках кінцівок (Г) (за Яригіним, 2003):

1-мезодерма нирки кінцівки, 2-апікальний ектодермальний гребінь, 3-ділянки некрозу між пальцями у зародка курчати, 4-химерні нирки кінцівок, 5-мезодерма качки, 6-ектодерма курчати, 7-мезодерма курчати, 8-ектодерма качки

Порушення механізму апоптозу призводить до формування аномалій розвитку, таких як синдактилія (зрощення пальців), гіпертрихоз (підвищене оволосіння), полідактилія (багатопалості).

Некроз є патологічною формою загибелі клітин у результаті їх гострого пошкодження. Він характеризується розривом цитоплазматичної і внутрішньоклітинних мембран, що призводить до руйнування органел, вивільненню лізосомальних ферментів і виходу вмісту цитоплазми в міжклітинний простір, при цьому розвивається запальний процес. Причиною загибелі при некрозі, в основному, вважають різке падіння вмісту АТФ у клітинах до такого рівня, який не сумісний з життям. «Енергетична катастрофа» може бути викликана, наприклад, токсинами або фізичними ушкодженнями.

Морфологічними ознаками некрозу є:

- набухання клітин і їх мембранних органел;
- неспецифічна компактизація хроматину;
- вакуолізація цитоплазми;
- порушення цілісності плазматичної мембрани;
- вихід вмісту клітин у позаклітинний простір.

В результаті у багатоклітинному організмі при некрозі розвивається запальна реакція.

Питання для самоконтролю:

1. Поясніть механізм поділу клітин в онтогенезі.
2. Як відбувається міграція клітин?
3. Що таке сортування та адгезія клітин?
4. В чому полягає механізм упізнавання однією клітиною іншу?
5. Наведіть приклади запрограмованої загибелі клітин у процесі онтогенезу.
6. В чому полягає програма апоптичної загибелі?
7. Що таке некроз? Назвіть морфологічні ознаки некрозу.

ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ КЛІТИН В ОНТОГЕНЕЗІ

Детермінація, що передуює диференціації

Детермінація - процес визначення долі даної частини зародка. Частини зародка, доля яких ще не визначена, називаються недетермінованими, частини з уже визначеним шляхом розвитку - детермінованими.

Потенція деякої частини зародка - те, що вона може дати за будь-яких умов.

Механізм становлення детермінації поки невідомий, проте ясно, що у багатьох тварин первинна детермінація пов'язана з хімічною неоднорідністю

різних ділянок яйцеклітини. Відомо, що кожен багатоклітинний організм розвивається з однієї клітини - зиготи. При перших діленнях зиготи утворюються однакові клітини, між якими з кожним послідовним поділом збільшуються відмінності. Причиною цього є те, що різні клітини зародка виявляються в різних умовах.

По-перше, зигота сама по собі несиметрична, і щільність різних речовин у різних її ділянках відрізняється. Тому при розподілі зиготи клітини, що отримали різні ділянки цитоплазми, будуть трохи різнитися. По-друге, на клітини в різних ділянках зародка по-різному впливають певні фізичні параметри, наприклад, сила тяжіння: клітину в нижній частині зародка вона буде «тягнути» в ту сторону, де немає інших клітин, а клітину у верхній - навпаки, туди, де знаходяться інші клітини. По-третє, поступово самі клітини починають впливати одна на другу, синтезують і секретують речовини білкової або іншої природи, вони змінюють метаболізм сусідніх клітин або їх оточення. Це призводить до запуску або виключення в клітинах оточення експресії певних генів, визначаючи подальшу «долю» клітин.

Таким чином, детермінація ядер, які опинилися в ході дроблення в районі вегетативного полюса, буде іншою, ніж у тих, які потраплять у цитоплазму анімального полюса. Так, бластомери анімального і вегетативного полюсів успадковують різні цитоплазматичні детермінанти. Бластомери вегетативного полюса індукують бластомери анімального полюсу до розвитку по мезодермальним шляхам, за відсутності такого впливу анімальні бластомери дають початок ектодермі.

З кожним поділом клітини все сильніше відрізняються одна від одної і від зиготи. Поступово клітини утворюють три шари - ектодерму, мезодерму та ентодерму. Клітини трьох шарів, у свою чергу, починають відрізнятися одна від одної під впливом оточення і різних фізичних факторів, що призводить до утворення всіх тканин і органів організму. Тобто з абсолютно недиференційованої зиготи утворюються термінально диференційовані (спеціалізовані) клітини.

Однак термінально диференційовані клітини не можуть ділитися. А оскільки всі вони рано чи пізно старіють, то, якщо в організмі не буде пулу недиференційованих клітин, організм дуже швидко «зноситься» і загине. Таким ресурсом недиференційованих клітин є **стовбурові клітини** (вперше цей термін був запропонований гістологом О.О. Максимовим у 1909 р.). Стівбурові клітини (гемопоетичні, мезенхимальні, тканинспецифічні стовбурові клітини та інші) у дорослому організмі підтримують клітинний і тканинний гомеостаз.

Однак у процесі поступового диференціювання у стовбурових клітинах відбуваються зміни, які сприяють зниженню їх «потентності». Так, тотипотентні стовбурові клітини (можуть дати початок усім клітинним типам дорослого організму) перетворюються в плюрипотентні, а потім - у мультипотентні, олігопотентні (дають початок тільки невеликій кількості типів клітин) і уніпотентні (дають початок тільки одному типу) клітин.

Значною мірою з моменту одноклітинної стадії зиготи розвиток з неї організму певного виду вже жорстко детермінований. Потрібно зрозуміти, яким чином клітини, що володіють найчастіше однаковими каріотипом і генотипом, диференціюються і беруть участь у гісто- і органогенезі в необхідних місцях і в певні терміни відповідно до цілісного «образу» даного виду організмів.

Способи детермінації

Виділяють два способи детермінації - автономну і залежну.

Автономна детермінація. Обумовлена материнськими цитоплазматичними факторами, що виробляються в період оогенезу під контролем генів материнського організму, і досягається в результаті нерівномірного розподілу в ооциті транскрипційних факторів (цитоплазматична сегрегація).

Розвиток багатьох організмів відповідає уявленню про зародок як «мозаїку, частини якої самодиференціюються», конструюється на основі інформації, закладеної в цитоплазмі ооцита.

Цитоплазматична специфікація. У покривників цитоплазма заплідненого яйця сегментується на різні за забарвленням області, що розподіляються за різними бластомерами. Простеживши за долею кожного бластомера у зародка асцидії (*Styela partita*), дослідники ще у 1905 році показали, що кожна пофарбована область має свою долю. Досліди з ізоляції бластомерів 8-клітинного зародка на 4 частини, показали, що з кожної пари бластомерів формуються певні структури.

Цитоплазматична локалізація. Мозаїчний розвиток характерний і для молюсків. У цьому випадку морфогенетичні детермінанти знаходяться в специфічній сфері ооцита. Роботи Е. Вілсона, проведені у 1904 році, з ізоляції ранніх бластомерів молюска *Patella coerulea* показали, що їх диференціювання відбувалося відповідно до проспективних значень, вони зазнавали таку саму кількість поділів, тоді як і бластомери в складі інтактного зародка. Такий розвиток стає можливим внаслідок розподілу морфогенетичних детермінант. Зокрема, у молюсків матеріал полярної лопаті, виросту, що з'являється перед першим поділом дроблення, повністю потрапляє в бластомер, забезпечуючи розвиток похідних мезодерми і специфікацію дорсовентральної осі зародка.

Цитоплазматична локалізація детермінантів статевих клітин. Найбільш поширені морфогенетичні чинники, відповідальні за детермінацію статевих клітин. Ще у 1910 році Т. Бовері описав елімінацію хромосом (димінуція хроматину) і поділ лінії соматичних (нащадки бластомерів, в яких сталася димінуція) і статевих (походять від бластомерів, що зберегли повний набір генів) клітин. У комах полярна цитоплазма заднього полюса яйця містить полярні гранули. Ядра, що мігрували в цю область після дроблення, беруть участь в утворенні області клітинної бластодерми, з якої в подальшому розвинуться первинні статеві клітини зародка, в той час, як більша частина, що залишилася після дроблення ядер, втрачає частину хромосом. Більше того,

виявилося, що у дрозифілі полярна цитоплазма здатна детермінувати розвиток будь-якого ядра шляхом статевих клітин.

Залежна детермінація встановлюється за допомогою міжклітинної взаємодії внаслідок передачі сигналу від одних клітин і детектування сигналу іншими клітинами ембріона, спонукаючи їх спеціалізуватися в певному напрямку.

Залежна (прогресивна) детермінація обумовлена зовнішніми сигналами і відбувається практично на всіх етапах онтогенезу, нерідко виявляючись вже в період дроблення. Вона характерна для тварин з регулятивним розвитком.

Висунута у 19 ст. А. Вейсманом гіпотеза зародкової плазми передбачала повну незалежність лінії статевих клітин від соматичних. Згідно гіпотези вже перше дроблення розділяє зародок на праву і ліву половини, розподіляє відповідним чином детермінанти право- і лівосторонності.

Німецький ембріолог В. Ру у 1888 році шляхом експерименту довів: якщо у зародка жаби на стадії двох бластомерів, за допомогою гарячої голки зруйнувати один бластомер, то з того бластомера, що залишився, розвивається половина нейрули та містить повний набір органів правого або лівого боку тіла (рис. 5). В результаті був зроблений висновок про мозаїчний характер розвитку, коли кожна клітина отримує свій набір детермінантів і відповідно до цього диференціюється.

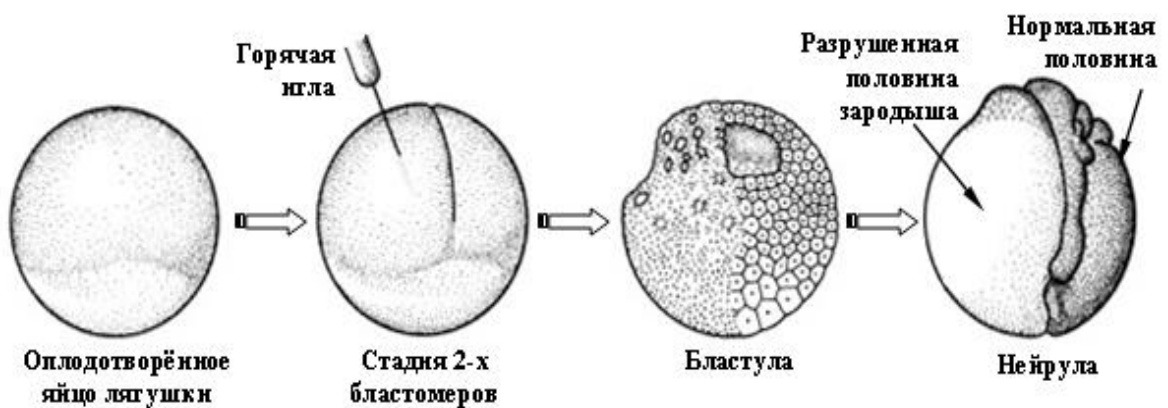


Рис. 5. Схема експерименту В. Ру (за Гілбертом, 1993)

Схожі дослід з ізоляції бластомерів (в якості об'єкта дослідження використовували морських їжаків) були проведені Г. Дрішем у 1891 році. При цьому кожен з двох бластомерів двоклітинного зародка розвивався в повну личинку. Навіть у разі використання окремих бластомерів, ізольованих з 4- або 8-клітинного зародків, можна було спостерігати нормальний розвиток особини.

Таким чином, було показано, що деяка частина зародка може дати цілісний організм нормальної структури. Це явище було названо регуляційним розвитком або **ембріональною регуляцією**.

Досліди С. Герстадіуса у 20-30 рр. XX ст. показали, що розмір розділених навпіл 8-клітинних зародків морського їжака залежить від характеру поділу: поперечне або поздовжнє. Отримані результати були повторені при поділі яйцеклітини морського їжака на дві половини і подальшому заплідненні кожної половини сперматозоїдом.

Вченими доведено, що бластомери залишаються здатними до регуляції до тих пір, поки не будуть формуватися виключно з анімальної або вегетативної цитоплазми. Тому бластомери морського їжака, починаючи зі стадії 16- або 32-клітинного зародка (різні бластомери по-різному), вже не здатні дати початок цілій личинці. Іншими словами, навіть для організмів з регуляційним розвитком настає час, коли потенції його клітин стають обмеженими.

Диференціація клітин

Диференціація - це процес, у результаті якого клітина стає спеціалізованою, тобто набуває хімічні, морфологічні та функціональні особливості. У найвужчому сенсі це зміни, що відбуваються у клітині протягом одного, нерідко термінального, клітинного циклу, коли починається синтез головних, специфічних для даного клітинного типу, функціональних білків. Здійснюється диференціювання в період інтерфази і є реалізацією ядерної та цитоплазматичної генетичної інформації. Засноване диференціювання на різнотривалому вступі генів у детермінацію онтогенезу, на диференціальній транскрипції генів, що функціонують у різні фази онтогенезу і кодують різноманітні РНК молекули, які беруть участь у синтезі специфічних для клітин даної тканини білків і забезпечують протікання в клітинах певних біохімічних реакцій, специфічність їх будови і функції.

Для недиференційованого стану характерні відносно велике ядро і високе ядерно-цитоплазматичне відношення V ядра / V цитоплазми (V -об'єм), диспергований хроматин і добре виражене ядерце, численні рибосоми і інтенсивний синтез РНК, висока мітотична активність і неспецифічний метаболізм. У ході диференціювання клітин змінюється: форма клітин; будова клітинних мембран; набір органелів.

Прикладом може служити диференціація клітин епідермісу шкіри людини, при якій у клітинах, що прямують з базального в шипуватий і потім послідовно в інші, більш поверхневі шари, відбувається накопичення кератогіаліну, що перетворюється в клітинах блискучого шару в елеїдін, а потім в роговому шарі - в кератин. При цьому змінюються форма клітин, будова клітинних мембран і набір органелів.

Перші хімічні та морфогенетичні відмінності між клітинами, що обумовлюються самим ходом ембріогенезу, виявляються в період гастрულляції. Зародкові листки та їх похідні є прикладом раннього диференціювання, що призводить до обмеження потенцій клітин зародка. Прикладом є диференціювання мезодерми (рис. 6).



Рис. 6. Схема диференціювання мезодерми (за Яригіним, 2003).

Диференціальна експресія генів

У процесі розвитку організмів спеціалізацією клітин є результат диференціальної (або виборчої) експресії генів, тобто спеціалізація клітин - це результат дії відповідних груп генів, характерних для кожного типу клітин. Цю загальновизнану точку зору запропонував Т. Моргана, який, спираючись на хромосомну теорію спадковості, припустив, що диференціювання клітин у процесі онтогенезу є результатом послідовних реципрокних (взаємних) впливів цитоплазми і мінливих продуктів активності ядерних генів, тобто ідею про **диференціальну експресію генів** як основний механізм цитодиференціювання.

Відомо, що в більшості випадків соматичні клітини організмів несуть повний диплоїдний набір хромосом, а генетичні **потенції ядер** соматичних клітин також повністю зберігаються, тобто гени не втрачають потенційно функціональну активність. До недавнього часу вважали, що диференціювання спеціалізованих зрілих клітин неможлива. Але Дж. Гердон та С. Яманака у 2012 році отримали Нобелівську премію за «відкриття можливості перепрограмування диференційованих клітин у плюрипотентні».

Ще в 60-ті роки ХХ століття Дж. Гердон проводив дослід з пересадки ядер соматичних клітин в яйцеклітину у тварин для виявлення збереження генетичних потенцій ядер. Використовуючи африканську шпорцеву жабу (*Xenopus laevis*), він у невеликому відсотку випадків отримав розвиток дорослої особини з енукліюваної (позбавленої ядра) яйцеклітини, в яку пересаджував

ядро з епітеліальної клітини шкіри жаби або кишечника пуголовка (рис. 7). Для доказу того, що в розвитку зародка бере участь пересажене ядро соматичної клітини, застосували генетичне маркування.

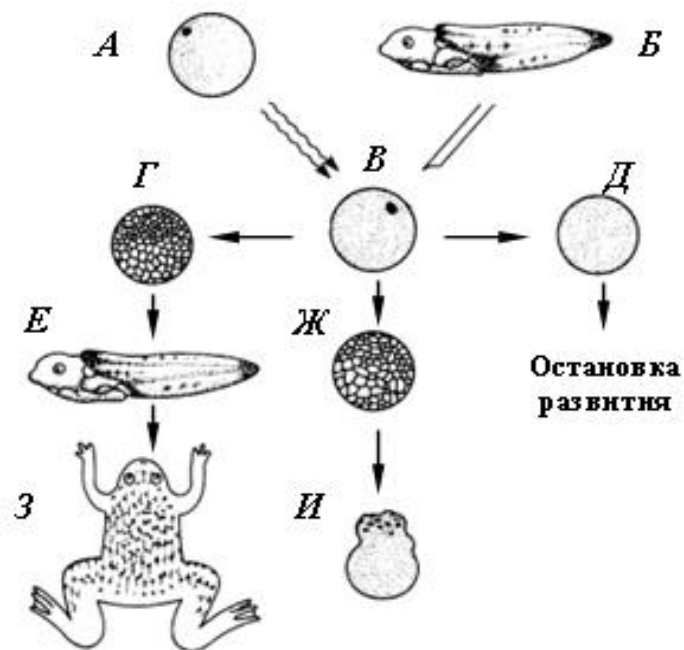


Рис. 7. Схема експерименту Дж. Гердона (за Гілбертом, 1993):

А - незпліднене яйце *Xenopus* дикого типу (лінія з 2-ма ядерцями);
Б – пуголовок *Xenopus* (лінія з 1 ядерцем); В - трансплантація ядра з клітини кишечника пуголовка в енукліюване яйце (хромосоми зруйновані ультрафіолетовим опроміненням); Г, Ж – утворення бластули; Д - відсутність поділів; Е - пуголовок; З - доросла жаба (лінія з 1 ядерцем); И – аномальний зародок

Головний висновок цього досліду - спадковий матеріал соматичних клітин здатний залишатися повноцінним не тільки в кількісному, але і в функціональному відношенні. Основна ідея полягає у виборчому проявленні генів в ознаку або в диференціальній експресії генів. Досліди Дж. Гердона виявили й інші важливі закономірності. По-перше, вирішальне значення взаємодії цитоплазми і ядра в життєдіяльності клітин і розвитку організму.

По-друге, було показано, що чим старше стадія зародка-донора, з клітин якого брали ядро для пересадки, тим менший відсоток випадків розвитку виявлявся повністю завершеним, тобто досягав стадій пуголовка, а потім жаби. У більшості випадків розвиток зупинявся на більш ранніх стадіях.

Відкриття Дж. Гердона перевернуло всі попередні уявлення про диференціювання, після чого було проведено цілий ряд досліджень з клонування. У 1987 році вчені в Пушинському науковому центрі здійснили перше клонування миші. А в 1996 році шотландськими вченими під керівництвом доктора наук Я. Вілмута вдалося клонувати шотландську чорноморду вівцю. Був зроблений висновок про те, що диференціювання

клітин може бути оборотним, оскільки ядро диференційованої клітини, поміщене в сприятливі умови, здатне дати початок новому організму.

У 2006 році С. Яманака зі співробітниками без пересадки ядра здійснили дедиференціювання і перетворили диференційований мишачий фібробласт в плюрипотентну стовбурову клітину. Крім того, С. Яманака показав, що отримані плюрипотентні стовбурові клітини можуть назад диференціюватися в клітини різних тканин, наприклад, нервової або тканини кишечника та інші.

У 2014 році вченими Обоката Х., Вакаяма Т., Сасаї Я. був встановлений феномен клітинного репрограмування - STAP (*stimulus-triggered acquisition of pluripotency*), який не вимагає перенесення ядер і генів і введення транскрипційних факторів.

Отже, процеси клітинного диференціювання і детермінації лежать в основі онтогенезу всіх живих організмів і визначаються диференціальною активністю генів, але дані процеси є оборотними при зміні клітинного оточення, викликаного різними факторами.

Питання для самоконтролю:

1. У чому полягає роль детермінації в диференціюванні клітин?
2. Чому механізм детермінації є основою розвитку організму?
3. Які способи детермінації Вам відомі?
4. Опишіть досліди з виявлення автономної та залежної детермінації.
5. Наведіть приклади дослідів учених, які дозволили виявити збереження генетичних потенцій ядер.
6. Поясніть, які основні етапи виділяють в регуляції активності генів в онтогенезі?
7. Яка роль ядра і цитоплазми в диференціальній активності генів в онтогенезі?

ЕМБРІОНАЛЬНА ІНДУКЦІЯ

На стадії ембріонального розвитку організмів на диференціальну активність генів впливає **ембріональна індукція** – взаємодія елементів зародка, при якому вплив одного з них індукує розвиток іншого, запускаючи ланцюг морфогенетичних процесів.

Явище ембріональної індукції з початку ХХ ст. вивчає експериментальна ембріологія.

Класичними вважають досліди німецького вченого Г. Шпемана і його співробітників (1924) на зародках амфібій. Для того щоб мати можливість простежити за долею клітин певної ділянки зародка, Шпеман використовував два види тритонів: тритона гребінчастого, яйця якого позбавлені пігменту і тому мають білий колір, і тритона смугастого, яйця якого завдяки пігменту мають жовто-сірий колір.

Один з дослідів полягає в наступному: шматочок зародка з області дорсальної губи бластопора на стадії гастрული тритона гребінчастого пересаджують на бічну або вентральну сторону гастрული тритона смугастого (рис. 8). У місці пересадки відбувається розвиток нервової трубки, хорди і інших органів. Розвиток може досягти стадії з утворенням додаткового зародка на бічній або вентральній стороні зародка реципієнта. Додатковий зародок містить в основному клітини зародка реципієнта, але світлі клітини зародка-донора теж виявляються в складі різних органів.



Рис.8. Схема дослідів Г. Шпемана і Г. Мангольд (за Гілбертом, 1993; Масловою, Сидоровим, 2012):

А - пересадка спинної губи бластопора на місце презумптивного епідермісу черевної сторони; Б - формування комплексу осьових структур в області трансплантата; В - формування другого зародка, з'єднаного з першим.

З цього і подібних дослідів можливо зробити кілька висновків. По-перше, ділянка, що взята з спинної губи бластопора, здатна направляти або навіть змінювати розвиток того матеріалу, який знаходиться навколо нього, на певний шлях розвитку. Він ніби організовує, або індукує, розвиток зародка як у

звичайному, так і в нетиповому місці. По-друге, бічна і черевна сторони гастрული володіють більш широкими потенціями до розвитку, ніж їх презумптивний проспективний напрямок, так як замість звичайної поверхні тіла в умовах експерименту там утворюється цілий зародок. По-третє, досить точну будову новостворених органів у місці пересадки вказує на ембріональну регуляцію. Це означає, що фактор цілісності організму призводить до досягнення хорошого кінцевого результату з нетипових клітин у нетиповому місці, ніби керуючи процесом, регулюючи його в цілях досягнення цього результату.

Г. Шпеман назвав **спинну губу бластопора первинним ембріональним організатором**. Первинним тому, що на більш ранніх стадіях розвитку подібних впливів виявити не вдавалося, а організатором тому, що вплив відбувався саме на морфогенез. Відомо, що головна роль у спинній губі бластопора належить хордомезодермальному зачатку, який називали **первинним ембріональним індуктором**, а саме явище, при якому одна ділянка зародка впливає на долі іншої, - **ембріональною індукцією**.

У 30-ті рр. дослідники намагалися встановити природу індукуючого ефекту. Незабаром з'ясувалося, що різноманітні вбиті тканини, витяжки з найрізноманітніших тканин безхребетних і хребетних тварин, а також рослин, кілька класів хімічних сполук (білки, нуклеопротейни, стероїди і навіть неорганічні речовини) можуть викликати індукцію. Таким чином була встановлена хімічна природа організаторів. Одночасно стало ясно, що специфічність відповіді прямо не пов'язана з хімічними властивостями індуктора.

Увага ембріологів переключилася на індуковані тканини. Виявилось, що специфічність дії індуктора-подразника може бути дуже різною, а сам ефект індукуючого впливу обмежується здатністю тієї чи іншої ділянки зародка сприймати цей вплив і відповідати на нього.

Деякі індуктори, мабуть, більш-менш специфічні у визначенні долі тканини, що індукується. Про це свідчать наступні досліді. Якщо пересадити спинну губу ранньої гастрული, то активується розвиток структур переднього мозку (головний індуктор), якщо ж пересадити спинну губу пізньої гастрული, то розвиваються спинний мозок і мезодермальні тканини (тулубовий індуктор).

Інші індуктори діють як неспецифічні пускові механізми, ніби вивільняючи відповідь, вже детермінованої в клітинах індукованої тканини. Було показано, що, наприклад, слуховий пухирець виступає не тільки в ролі індуктора слухового апарату, а й є активатором різних морфогенетичних процесів. Будучи пересадженим в область бічної лінії ембріона тритона, він тягне за собою індукцію кінцівки. Кінцівку можна індукувати також пересадкою носової плакоти або гіпофіза. Найлегше додаткові кінцівки індукуються в області бічної лінії, але вони можуть бути отримані і на черевній стороні. Ці приклади вказують на те, що специфічна відповідь залежить не стільки від індуктора, скільки від області, яка відреагує.

Здатність ембріонального матеріалу реагувати на різного роду впливу зміною своєї презумптивної долі отримала назву **компетенції**. Встановлено, наприклад, що компетенція до утворення нервової системи у амфібій зачіпає всю ембріональну ектодерму і виникає з моменту початку гастрюляції. До кінця гастрюляції ця компетенція припиняється. Таким чином, зміна ходу розвитку можлива лише в тому випадку, якщо область компетенції до утворення деякої закладки ширше, ніж область, з якої вона в нормі розвивається, а також, якщо індукційна дія відбувається в певний інтервал онтогенетичного розвитку.

Індукції численні і різноманітні. Крім первинної індукції з боку спинної губи бластопора, описані індукційні впливи на більш пізніх, ніж гастрюляція, етапах розвитку. Всі вони є **вторинними і третинними**, представляючи собою каскадні взаємодії, типові для диференціювання, тому що індукція багатьох структур залежить від попередніх індукційних подій. Прикладом **вторинної індукції** може служити дія очного бокала (випинання переднього мозку) на прилеглий покривний епітелій, під впливом чого епітелій вгинається, а потім відшнуровується кришталиковий пухирець - зачаток очного кришталика (рис. 9). Розташований над кришталиком покривний епітелій теж відчуває складні зміни, втрачає пігмент і стає рогівковим епітелієм. Це приклад **третинної індукції**. Таким чином виходить, що очний бокал виникає тільки після розвитку передньої частини головного мозку, кришталік - після формування бокала, а рогівка - після утворення кришталика.

Разом з тим індукція може бути не тільки **каскадною**, але й такою, що **переплітається**, тобто в індукції тієї чи іншої структури може брати участь не одна, а кілька тканин. У свою чергу, така структура може служити індуктором для кількох інших тканин. Наприклад, очний бокал служить головним, але не єдиним індуктором кришталика. Морфогенез завжди супроводжується значними переміщеннями тканин одна відносно іншої. Так, презумптивний кришталік, тобто епідерміс, з якого в подальшому повинен розвинутиися кришталік, під час гастрюляції лежить над ентодермою майбутньої глотки, яка служить першим індуктором кришталика. Потім під цим епідермісом виявляється серцева мезодерма, яка теж діє як індуктор. І тільки пізніше, під час нейруляції, на передньому кінці нервової трубки випинаються очні міхури, що утворюють очний бокал і сітківку, що є головним індуктором кришталика.

Розрізняють **гетерономну** і **гомономну** індукції. До **гетерономної** відносять випадки, подібні описаному, при яких один шматочок зародка індукує інший орган (хордомезодерма індукує появу нервової трубки і всього зародка в цілому).

Гомономна індукція полягає в тому, що індуктор спонукає навколишній матеріал до розвитку в тому ж напрямку, що і він сам. Наприклад, область нефротому, пересаджена іншому зародку, сприяє розвитку навколишнього матеріалу в бік формування головної нирки, а поповнення в культурі фібробластів серця маленького шматочка хряща тягне за собою процес утворення хряща.

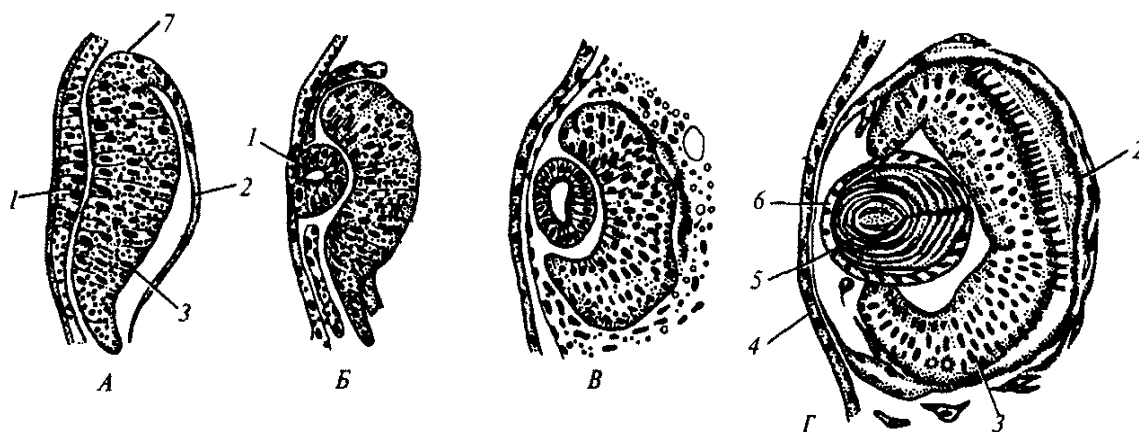
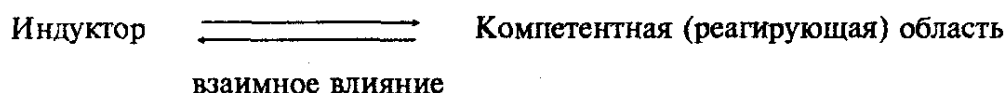


Рис.9. Розвиток (А - Г) ока у хвостатої амфібії (за Яригіним, 2003):
1- плакода кришталіка, 2-пігментний епітелій, 3-сітківка, 4-рогівка,
5-кришталикові волокна, 6-кришталиковий епітелій, 7-очний бокал.

Щоб сприйняти дії індуктора, компетентна тканина повинна мати хоча б мінімальну організацію. Поодинокі клітини не сприймають дію індуктора, а чим більше клітин в тканині, що реагує, тим активніше її реакція. Для надання індукуючого ефекту іноді достатньо лише однієї клітини індуктора.

Таким чином, індукції виявлені на самих різних етапах розвитку багатьох хребетних. В акті індукції слід розрізняти два компоненти: індуктор і область, що реагує. Викладені вище положення коротко узагальнені в схемі (рис. 10).

Схема 8.4. Закономерности индукции



1. Каскадная смена индукторов
 - а) первичный,
 - б) вторичный,
 - в) третичный и т.д.
2. Переплетающиеся индукторы (сети индукторов)
3. Химическая природа индукторов
4. Специфичность индукторов
 - а) относительно специфичные
 - б) неспецифичные
5. Гетерономные и гомономные индукторы
6. Может быть представлен одной единственной клеткой

1. Определяет специфичность ответа при индукционных взаимодействиях
2. Ограничивает ответную реакцию на действие индуктора размером реагирующей области и стадией эмбрионального развития
3. Всегда группа клеток
4. Области и сроки компетенции различны у различных хордовых

Рис. 10. Схема закономірностей ембріональних індукцій (за Яригіним, 2003).

Питання для самоконтролю:

1. Що таке ембріональна індукція?
2. Опишіть досліди Шпемана з виявлення ембріональних індукцій.
3. Чим відрізняються первинні, вторинні та третинні індукції?
4. Що таке гетерономні та гомономні індукції?
5. Поясніть різницю між каскадними індукціями та індукціями, що переплітаються. Наведіть приклади.

ГЕНЕТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ РОЗВИТКУ

Роль мутацій у дослідженні генетики індивідуального розвитку організмів

У зиготі закладена програма розвитку, яка реалізується в процесі онтогенезу внаслідок взаємодії ядра і цитоплазми, різних частин зародка; молекулярно-генетичних факторів, з одного боку, і зовнішнім середовищем, з іншого. Реалізація програм морфогенезу відбувається під впливом комплексу генетичних і негенетичних чинників.

Існування генетичного контролю за розвитком є очевидним у зв'язку із збереження сталості морфології кожного виду в ряду поколінь. Однак генетичні системи, що забезпечують процеси морфогенезу, досліджені в даний час далеко не повністю.

Головним прийомом, що дозволяє досліджувати генетику індивідуального розвитку, є використання **мутацій**. Виявивши мутації, що змінюють онтогенез, можна провести порівняння фенотипів мутантних особин з нормальними. Це допоможе зрозуміти, як даний ген впливає на нормальний розвиток.

Аналіз генетичного контролю розвитку ускладнюється тим, що роль генів неоднакова. Частина геному складається з генів, що визначають так звані життєво важливі функції і відповідають, наприклад, за синтез тРНК і ДНК-полімерази, без яких неможливе функціонування жодної клітини. Ці гени названі *house keeping*, або генами «домашнього господарства». Інша частина генів безпосередньо бере участь в детермінації, диференціюванні і морфогенезі, тобто функція їх більш специфічна. Для аналізу генетичного контролю необхідно знати місце первинної дії даного гена. Отже слід розрізняти випадки відносної (залежної) плейотропії від прямої (дійсної).

У разі **відносної плейотропії**, наприклад при серповидноклітинній анемії, існує одне первинне місце дії мутантного гена - гемоглобін в еритроцитах. Симптоми (порушення розумової та фізичної діяльності, серцева недостатність, місцеві порушення кровообігу та ін.) виникають як наслідок присутності в еритроцитах аномального гемоглобіну. При **прямій плейотропії** всі дефекти, що виникають в тканинах або органах, викликаються безпосереднім впливом одного і того ж гена саме в цих місцях.

Слід розрізняти два способи дії мутацій на фенотип, що викликають **дизруптивні** або **гомеозисні зміни**. У першому випадку найчастіше мутації призводять до порушення нормального розвитку, відсутності або аномальній будові органів. У другому – відхилення від норми полягають в тому, що під дією мутації типовий орган заміщається гомологічним або зовсім іншим, але з нормальною будовою.

Є мутації, які вказують на існування у багатьох видів тварин генів з материнським ефектом. Їх особливість полягає в тому, що материнський геном під час оогенезу продукує ферменти, необхідні для метаболізму раннього зародка, і таким чином впливає на морфогенез. Тому самка, гомозиготна за рецесивною мутантною алелю продукує аномальні яйця, навіть при схрещуванні з нормальним самцем дає нежиттєздатне потомство. Сама ж вона розвивалася цілком нормально, оскільки її мати в цьому випадку могла бути тільки гетерозиготною і в її яйцях були всі фактори, необхідні для раннього розвитку. Цікаво, що якщо в дефектні яйця рецесивної самки ввести цитоплазму від нормальних яєць, то зародки продовжать нормальний розвиток. Фактори, що детермінуються генами з материнським ефектом, зазвичай впливають на зародок до періоду гастрюляції.

Відомі мутації, які впливають на ранній розвиток, але не пов'язані з материнським ефектом. До них відносяться мутації рибосомних генів. На клітинному рівні вони проявляються в повному або частковому обсязі (відсутність ядерця). Зародки при гомозиготному стані мутантних алелів нежиттєздатні на стадії вилуплення з оболонок яйця, так як у них не утворюються нові рибосоми, а ті, що були запасені в яйці, вже повністю використані.

Дія мутацій в найбільшій мірі проявляється в період органогенезу. Розвиток кожного органу і тим більше системи органів контролюється сукупною координованою дією сотень генів. Відомі понад 120 форм спадкової глухоти людини, які виникають в результаті експресії мутантних генів, що відповідають за формування слухового аналізатора. Описано також близько 250 спадкових поразок очей, близько 150 спадкових аномалій скелета, не менше 18 генів, що відповідають за нормальну диференціацію статі. Про значення генетичного контролю онтогенезу говорять численні хвороби, пов'язані з генними і хромосомними мутаціями.

Таким чином, генетичний контроль онтогенезу очевидний, проте в процесі розвитку зародок і його частини мають здатність до саморозвитку, регульований самою цілісною системою, що розвивається.

Гени, що контролюють онтогенез організмів

Виділяють 3 групи генів (за фенотипічним ефектом), які беруть участь в розвитку організмів (на прикладі *Drosophila melanogaster*):

1. Гени з материнським ефектом або материнські гени, які контролюють формування полярності яйця (позиційної інформації) і становлення його просторових координат.

2. Гени сегментації, які визначають число і полярність сегментів ембріона шляхом читання позиційної інформації і переведення її в специфічний шаблон сегментації.

3. Гомеозисні гени, які визначають сутність сегментів, характер і напрям їх диференціювання.

Існує думка, що гени з материнським ефектом діляться на 2 класи залежно від місця їх експресії:

1. Гени, які експресуються в соматичних клітинах материнського організму, але мають ефект на розвиток яйця – материнські соматичні гени («*maternal somatic genes*»). Експресуються в фолікулярних клітинах (типові соматичні клітини) і беруть участь у формуванні дорзально-вентральної осі ембріона.

2. Гени, які експресуються в клітинах зародкового шляху - материнські гени зародкового шляху («*maternal germline genes*»). Дана група генів активна в ооциті або клітинах, що його живлять (трофоцити) і відповідальні за формування передньо-задньої осі ембріона. Продукти генів з материнським ефектом (даних генів у дріозофілі близько 30) депонуються в яйці і визначають просторові осі ембріона, подовжню (задньо-передню) і дорсо-вентральну. Ген *bcd* (*Bicoid*) експресується в ході оогенезу в клітинах трофоцитах, після цього його первинні транскрипти надходять в передній полюс яйця, в зону контакту трофоцитів і ооцита, що дозріває. Такий контакт трофоцитів з переднім полюсом яйця зумовлює напрямок транспорту первинних транскриптів гена *bcd* безпосередньо в передній полюс.

За умов нормального розвитку мРНК гена *bcd* закріплюються на ЕПР тільки в передньому полюсі. Можливо, що таке локальне розташування здійснюється завдяки специфічному зв'язуванню з білком, який кодується геном *swallow* (*swa*). Крім цього, гени *exuperantia* (*exu*), *staufer* (*stau*) також беруть участь в розподілі транскриптів гена *bcd* в цитоплазмі яйця дріозофіли.

Трансляція іРНК гена *bcd* починається незабаром після запліднення, і одночасно формується градієнт концентрації білка *bcd* в передньо-задньому напрямку. На параметри градієнта впливає число копій гена *bcd*, збільшення числа копій підвищує градієнт і розширює зону формування передніх сегментів, і навпаки, зниження числа копій послаблює його, що супроводжується збільшенням зони задніх сегментів в передньому напрямку. Таким чином, білок *Bicoid* поводить себе як морфоген, який в залежності від його концентрації визначає формування морфологічних структур уздовж передньо-задньої осі. Важливою властивістю білка *bcd* є його здатність зв'язуватися з ДНК. При цьому білок розпізнає специфічні нуклеотидні послідовності ДНК і зв'язується з ними.

За формування заднього полюса ембріона відповідальна велика група генів (не менше 10), проте продукти лише деяких з них мають морфогенні властивості. Так, ген *nanos* (*nos*) відповідає за формування задньої координати яйця, він експресується в трофоцитах, після чого його іРНК транспортується в задній полюс яйця, проходячи через всю цитоплазму в передньо-задньому

напрямку. Транскрипти концентруються в задньому полюсі на ранніх стадіях розвитку.

Трансляція починається незабаром після запліднення, а білок, що синтезується накопичується в задній частині ембріона.

Після становлення просторової організації, що регулюється генами з материнським ефектом, продукти їх активності в ході оогенезу утворюють градієнти з морфогенетичними активними білками. Після чого відбувається запліднення і дроблення зародка. Формування бластодерми пов'язано з включення зиготичних генів або генів сегментації.

Починається послідовне формування сегментарного плану тіла дрозофіли, личинки і дорослі особини (імаго), які складаються з передніх головних, трьох грудних і восьми черевних сегментів.

В результаті взаємодії градієнтів морфогенетично активних білків, що перекриваються і які є продуктами генів *bcd* і *nos*, активуються гени групи *gap*, що розділяють зародок на широкі домени. На теперішній час описано 6 генів з групи *gap*, до числа головних слід віднести гени *hunchback* (*hb*), *Krüppel* (*Kr*) і *knirps* (*kni*). Кожен з них експресується в певних сегментах ембріона.

Продукти активації генів *gap* запускають функціонування групи генів *pairrule*, що складається з 8 генів і обумовлює підрозділ зародка на більш дрібні домени, що складаються з двох так званих парасегментів. Причому в одному з парасегментів гени з групи *pairrule* активні, а в другому - ні. З групи генів *pairrule* у дрозофіли в першу чергу експресуються гени *runt* (*run*) і *hairy* (*h*), в другу - *fushi tarazu* (редуктор числа сегментів) (*ftz*) і *even-skipped* (редуктор парних сегментів) (*eve*). Періодична зміна рівнів експресії генів групи *pairrule* призводить до локальної експресії генів самої численної групи - сегментної полярності. Під дією їх продуктів зародок стає розділеним по всій поздовжньої осі на остаточні сегменти. Отже, за кількість сформованих сегментів відповідальна ієрархічна послідовність експресії основних груп генів сегментації.

У ссавців є, принаймні, три гомолога гена *hedgehog* з групи генів сегментної полярності: *sonic hedgehog* (*shh*), *desert hedgehog* (*dhh*) і *indian hedgehog* (*ihh*). Вони відповідають за контроль ліво-правої асиметрії, детермінацію полярності в клітинах центральної нервової системи, сомітів і кінцівок, а також за формування скелета. Так, білковий продукт гена *shh* грає найважливішу роль в розвитку вентральної нервової трубки зародка людини. ген *dhh* контролює вступ статевих клітин в клітинний розподіл, його експресія відзначається в клітинах Сертолі сім'яників після активації гена *SRY* (*sex determining region on Y chromosome*).

Гомеозисні гени - група регуляторних генів, що контролюють в процесі ембріонального розвитку сегментацію тіла у тварин і людини. Гомеозисні гени визначаються за наявністю характерної послідовності ДНК завдовжки в 180 пар нуклеотидів (гомеобоксів), що кодують консервативну ділянку білка довжиною 61 пар нуклеотидів (гомеодомен). Білки, які кодуються гомеозисними генами, є

транскрипційними факторами, які мають морфогенетичну дію і беруть участь в процесах клітинного диференціювання.

Ортологічні гомеозисні гени у всіх тварин позначаються як гени сімейства Нох. Вони, як правило, організовані в кластери, і їх експресія збігається з порядком розташування генів в кластері. Гени сімейства Нох є регуляторами індивідуального розвитку тварин, вони керують диференціюванням частин їх тіла. Так, гени гомеозисних кластерів миші і людини контролюють метамерію заднього відділу головного мозку і формування спинного мозку. У більшості тварин Нох-генів кілька, і вони мають дві властивості. По-перше, мутації Нох-генів викликають перетворення одних частин тіла в інші. Наприклад, у комах мутації Нох-генів можуть викликати перетворення черевних сегментів в грудні або вусиків в лапки. По-друге, Нох-гени еволюційно консервативні. Наприклад, у комах (*Drosophila melanogaster*) і у хребетних (*Mus musculus*, *Homo sapiens*) їх нуклеотидні послідовності дуже близькі. Гомеобокс-вмісні гени знайдені також у рослин.

Отже, в генотипі всіх організмів гени (еволюційно консервативні і специфічні) взаємодіють між собою, забезпечують цілісність, розвиток, життєдіяльність організму, що складається зі спеціалізованих диференційованих клітин, а також фенотипічні прояви ознак на тканинному і більш високих рівнях організації живого. Поєднання генів в організмі обумовлює безліч індивідуальних відмінностей особин одного виду.

Питання для самоконтролю:

1. Розкрийте питання про використання мутацій у дослідженні генетики індивідуального розвитку організмів.
2. Що таке пряма та відносна плейотропія?
3. Що таке дизруптивні або гомеозисні зміни?
4. Які виділяють групи генів (за фенотипічним ефектом), що беруть участь в розвитку організмів?
5. Що таке материнські гени, яку роль вони відіграють в онтогенезі?
6. Опишіть роль гомеозисних генів у індивідуальному розвитку тварин.

РІСТ ТВАРИН

У ході онтогенезу всі організми зазнають росту та розвитку.

Ріст – це поступова зміна (збільшення) маси і розмірів організму, органа, клітини за рахунок процесів метаболізму; це незворотне збільшення маси сухої протоплазми. Ряд дослідників виділяють **негативний ріст** - зменшення маси й розмірів (наприклад, при старінні чи проростанні насіння).

Типи росту тварин

Розрізняють декілька типів росту.

Необмежений ріст (молюски, стрічкові і кільчасті черви, риби, земноводні, деревні форми рослин) триває протягом усього онтогенезу організму до його загибелі.

При **обмеженому рості** особина досягає певних розмірів в основному до стадії придбання здатності до розмноження, після чого припиняє рости (більшість членистоногих, птахи, ссавці).

Інколи виділяють ще так званий **переривчастий** ріст. Найбільш характерним прикладом такого типу росту є комахи та ракоподібні. У цих тварин наявний жорсткий екзоскелет, який заважає збільшувати лінійні розміри. А тому збільшення лінійних розмірів у цих організмів можливе лише під час линьки, поки новий екзоскелет не стане твердим. В період же між линьками збільшення лінійних розмірів практично не відбувається. А тому крива росту таких організмів має вигляд сходинок.

Ріст також поділяється на алометричний та ізометричний. Ріст є **ізометричним**, якщо всі частини тіла чи органа ростуть з однаковою швидкістю (наприклад, у риб, у комах з неповним перетворенням). Ріст певного органа також буде ізометричним, якщо цей орган росте з такою самою швидкістю, як і все інше тіло. При ізометричному рості пропорції тіла не змінюються. Якщо ж органи чи частини тіла ростуть з різною швидкістю, або якщо орган росте з іншою швидкістю, ніж все інше тіло, то такий ріст називається **алометричним**. Наприклад, алометричним є ріст птахів, ссавців. При такому типі росту пропорції тіла змінюються. Наприклад, при народженні у людини голова займає значно більший відсоток тіла, ніж у дорослої людини; кінцівки у новонародженого є значно коротшими по відношенню до всього тіла порівняно з дорослою людиною. Оскільки голова, тулуб і кінцівки у дитини ростуть з різною швидкістю, то пропорції тіла починають змінюватись і поступово наближаються до пропорцій, характерних для дорослого.

Ріст клітин

Ріст відбувається або шляхом збільшення розмірів клітин, які при цьому не діляться, або пов'язаний із клітинним розмноженням. Перший (більш рідкий) тип росту називається ауксетичним, другий (більш звичайний) – проліфераційним.

Ауксетичний ріст спостерігається у коловерток, круглих червів, личинок комах. У цих форм число клітин залишається постійним (явище евтелії). При цьому ріст розмірів окремих клітин нерідко пов'язаний з поліплоїдизацією клітинних ядер. У хребетних збільшення розмірів клітин шляхом поліплоїдизації не вносить помітного внеску в процеси росту. Поліплоїдія зустрічається тут лише в деяких органах (наприклад, у печінці). Якщо взяти до уваги, що поліплоїдія веде до припинення репродукції, то очевидно, що вона гальмує потенційний ріст.

Проліфераційний ріст здійснюється за рахунок поділів клітини:

1. Поділ навпіл.

2. Множинний поділ.

3. Брунькування (дріжджі).

Найчастіше клітини діляться шляхом мітозу.

Проліфераційний ріст відомий у декількох формах:

Мультиплікативний ріст характеризується тим, що обидві клітини, які виникли в результаті поділу деякої родоначальної клітини, знову вступають у поділ.

Число клітин N росте у геометричній прогресії:

$$N_n = 2^n,$$

де: N_n – кількість клітин після n поділів, n – номер поділу.

Цей механізм дає найбільший внесок у збільшення маси організму, що росте.

Якщо допустити, що не відбувається втрат клітин, усі клітини діляться з однаковою швидкістю і розмір клітини не змінюється, то зиготі масою 10^{-9} г і її нащадкам досить 12 послідовних поділів, щоб сформувати організм масою 100 кг; а новонародженій дитині, яка важить 4 кг, досить 4–5 поділів, щоб перетворитися у дорослу людину. Однак мультиплікативний ріст у чистому вигляді або не зустрічається в природі, або швидко закінчується. Хоча ріст більшості організмів в ембріональний і ранній постембріональний періоди більше всього відповідає мультиплікативному росту.

Аккреційний ріст пов'язаний з тим, що після кожного наступного поділу лише одна з клітин знову ділиться, а інша поділи припиняє.

При цьому число клітин росте в арифметичній прогресії:

$$N_n = 2n,$$

де: N_n – кількість клітин після n поділів, n – номер поділу.

Аккреційний ріст пов'язаний з поділом органа на камбіальну і диференційовану зони, і з постійним переходом клітин з першої зони в другу, причому зберігаються постійні співвідношення між розмірами зон. Він характерний для органів, де відбувається приріст чи відновлення клітинного складу протягом усього постембріонального життя особини. Аккреційний тип росту властивий таким системам, як епідерміс шкіри, система крові (оновлення формених елементів крові у червоному кістковому мозкові), слизові покриви кишечника і дихальних шляхів. Тут клітини, що виходять із зони розмноження, та пройшли визначений шлях диференціювання, гинуть і руйнуються. Аккреційний ріст властивий також системам, у яких клітини, що виходять із зони розмноження стають мертвими, але зберігаються у формі рогів, зубів, раковин.

Рекурентний ріст має таку особливість, що в цьому випадку ділиться лише одна з двох новоутворених клітин і всі клітини, що не ділилися попереднього разу. Наростання кількості клітин відбувається за так званим рядом Фібоначчі: $N=1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, \dots$. Кожна наступна цифра цього ряду отримується додаванням двох попередніх цифр.

Гормональна регуляція росту

Ріст у хребетних регулюється, в основному, гіпоталамо-гіпофізарною системою (рис. 11).

Основним є гормон аденогіпофіза – **соматотропін (СТГ)**, який стимулює процеси росту організму. Причому, у тканин, що зростають спостерігаються і анаболічний, і проліферативний ефекти, а у зрілих тканинах – майже тільки анаболічний.

До соматотропіну найбільш чутлива хрящова тканина, особливо, епіфізи трубчастих кісток. Соматотропін тут стимулює хондрогенез, тобто, проліферацію хрящових клітин та синтез білків (колагену, мукополісахаридів), трубчасті кістки ростуть у довжину. А оскільки ріст всього тіла залежить від росту скелету, то відбувається ріст всього організму.



Рис. 11. Біологічна дія гормону росту (за Севериним, 2003).

Соматотропін у власне сполучній тканині посилює проліферацію фібробластів (сприяє їх переходу із G₁-фази в S-фазу), стимулює синтез колагену та хондроїтинсульфату (основного компонента міжклітинної аморфної речовини). Соматотропін стимулює також проліферацію клітин та біосинтез білка у внутрішніх паренхіматозних органах. У тимусі соматотропін посилює імунопоез і стимулює синтез тимозинів. Стимуляція біосинтезу білка відбувається у три стадії: спочатку – посилення транспорту в клітину через плазмалемі амінокислот та глюкози (відбувається краще забезпечення клітини будівельним матеріалом для синтезу білка), потім – прискорення трансляції на рибосомах, і нарешті – посилення синтезу рРНК.

Соматотропін окрім прямої дії, стимулює синтез **соматомединів** у печінці та деяких інших органах, які в подальшому стимулюють процеси росту певних

тканин. До соматомединів можна віднести: соматомедін С (інсуліноподібний фактор росту I), фактор росту нервів, фактор росту тромбоцитів, фактор росту епідермісу, тимозини, простагландини. За принципом негативного зворотнього зв'язку соматомедін С інгібує синтез соматоліберину і соматотропіну.

Окрім системи соматотропін–соматомедіни, яка є головною в регуляції процесів росту, на ріст організму впливає і ряд інших гормонів.

Інсулін стимулює біосинтез білка в м'язах, печінці, сполучній тканині; проте на хрящову тканину дія слабка. Інсулін стимулює синтез соматоліберину і пригнічує синтез соматостатину гіпоталамусом.

Тиреоїдні гормони (тироксин та трийодтиронін) в низьких дозах активують, а у високих дозах – пригнічують ріст. Ця їх дія, мабуть, опосередковується через стимулюючий вплив на інтенсивність метаболізму. За дії тиреоїдних гормонів у малих дозах відбувається стимуляція біосинтезу білка на рівні транскрипції (у м'язах, печінці, але не у хрящах), а за їх дії у великих дозах – гальмування біосинтезу білка (через роз'єднання процесів окислення і фосфорилювання у мітохондріях, внаслідок чого створюється дефіцит АТФ). Тиреоїдні гормони також стимулюють соматотропін-продукуючі клітини в аденогіпофізі.

Андрогени (тестостерон), стимулюють анаболізм, що веде до інтенсифікації процесів росту, особливо, під час статевого дозрівання. Вони стимулюють ріст м'язів, органів чоловічої статеві системи, але на тимус андрогени діють катаболічно.

Естрогени (естрадіол), стимулюють закриття епіфізарних хрящів, що веде до припинення росту трубчастих кісток у довжину, і, як наслідок, до припинення росту організму. Естрогени стимулюють ріст м'язів, печінки, органів жіночої статеві системи.

Пролактин у нижчих хребетних нарівні із соматотропним гормоном активує процеси росту організму. У птахів та ссавців пролактин грає меншу роль; він активує ріст волосся, пір'я, молочних залоз, деяких внутрішніх органів.

Глюкокортикоїди (кортизоли) мають катаболічний ефект (гальмують біосинтез білка на рівні транскрипції), а тому гальмують ріст організму. Але в печінці вони мають анаболічний ефект.

Мінералкортикоїди (альдостерон) активують натрій-калій-АТФазу, це веде до зростання концентрації калію в клітині, що дає змогу діяти соматотропному гормоніві, соматомедінам та інсулінові.

Парат-гормон та кальцитонін регулюють обмін кальцію, у зв'язку з чим мають вплив на ріст скелету.

Питання для самоконтролю:

1. Що таке ріст живих організмів? Назвіть типи росту тварин.
2. Розкрийте питання щодо росту клітин.
3. Дайте характеристику гормональній регуляції росту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биология: в 2 кн. : учеб. для медиц. спец. вузов / В. Н. Ярыгин, В. И. Васильева, И. Н. Волков и др. – 5-е изд., доп. и испр. – М. : Высш. шк., 2003. – 432 с.
2. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина., 2003. - 779 с.
3. Варенюк І.М. Біологія постембріонального розвитку (курс лекцій)/ І.М. Варенюк. - Київ, 2009. – 157 с.
4. Гилберт С. Биология развития : в 3 т. / С. Гилберт. – М. : Мир, 1993. – 228 с.
5. Газарян К. Г. Биология индивидуального развития животных / К. Г. Газарян, Л. В. Белоусов. – М. : Высшая школа, 1983. – 287 с.
6. Механизмы онтогенеза : курс лекций (для студентов биологических специальностей) / сост., Н. В. Колот, Н. Е. Волкова, Л. И. Воробьёва. – Х. : ХНУ имени В. Н. Каразина, 2015. – 220 с.
7. Маслова, Г. Т. Биология развития: органогенез и механизмы онтогенеза : курс лекций / Г. Т. Маслова, А. В. Сидоров. – Минск : БГУ, 2012. – 104 с.