

ПРЕОБРАЗОВАНИЯ СИММЕТРИИ В ОНТОГЕНЕЗЕ И ЭВОЛЮЦИИ

© 2013 г. В. В. Исаева

*Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва
Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток
vv_isaeva@mail-ru*

Преобразования симметрии – фундаментальные явления в развитии и эволюции многоклеточных животных. Преобразования симметрии на клеточном уровне в ходе оогенеза и раннего развития определяют основные оси будущего организма, тогда как в последующем развитии масштаб преобразований симметрии уменьшается. Помимо таких классических форм симметрии, как поворотная (радиальная), зеркальная (билатеральная) и переносная (трансляционная), в биологическом морфогенезе проявляется масштабная симметрия (симметрия подобия). В процессе фрактального морфогенеза и других проявлений флуктуирующей асимметрии нарастает хаос. Биологическая симметрия и другие варианты морфофункциональных повторов – эффективный способ морфогенеза с использованием повторения генетических программ.

ВВЕДЕНИЕ

Преобразования симметрии играют ключевую роль в биологическом морфогенезе и неизбежны в развитии и эволюции (Bouligand, 1996; Minelli, 2003; Hirokawa et al., 2009; Li, Bowerman, 2010; Belousov, 2012). Помимо таких классических форм симметрии, как поворотная (радиальная), зеркальная (билатеральная) и переносная (трансляционная) симметрия (Вейль, 2003; Rosen, 2008; Belousov, 2012), в биологическом морфогенезе проявляется масштабная симметрия (симметрия подобия), включающая и нелинейные преобразования (Заренков, 2009; Стьюарт, 2007; Урманцев, 2007; Minelli, 2003). Число рассматриваемых типов симметрии постепенно расширяется, включая нелинейные преобразования (Шубников, 1960; Вейль, 2003; Урманцев, 2007; Заренков, 2009).

В ходе развития и эволюции многоклеточных животных наблюдаются сложные и закономерные изменения симметрии их тела (Беклемишев,

1964; Minelli, 2003; Урманцев, 2007). Как в онтогенезе, так и в филогенезе имеют место переходы от симметризации к диссимметризации и в целом процесс сильно сдвинут в сторону диссимметризации (Урманцев, 2007).

СТАНОВЛЕНИЕ ОСЕВОЙ СИММЕТРИИ ОРГАНИЗМА

У исследованных многоклеточных животных анимально-вегетативная полярность яйца и передне-задняя ось будущего организма устанавливается на одноклеточной стадии, в ходе оогенеза или вскоре после контакта и слияния гамет. Различные организмы используют разные механизмы установления полярности, но все они обеспечиваются главным образом структурами цитоскелета; для поляризации ооцита требуется участие и актина, и микротрубочек, а также множества сигнальных систем клетки (Li, Bowerman, 2010). Хорошо изучен механизм становления передне-задней полярности у нематоды *Caenorhabditis elegans*: в этом случае полярность детерминируется входением спермия (Goldstein, Hird, 1996). Актиновые филаменты и микротрубочки как компоненты цитоскелета конвертируют начальную асимметрию в глобальную клеточную полярность. Поляризованная клеточная архитектура определяет установление эмбриональных осей (Li, Bowerman, 2010). Таким образом, цитоскелет яйца функционирует как глобальный морфогенетический детерминант, направляющий и поддерживающий анизотропию молекулярной информации, распределенной в ооплазме и детерминирующей осевую полярность яйца и будущего организма; интегральная реакция поляризации яйцеклетки разрушает ее сферическую симметрию (Исаева, 1994; Isaeva et al., 2008).

Поляризация яйцеклетки в оогенезе обеспечивается многими факторами, включая положение ооцита в материнском организме, участие в оогенезе вспомогательных клеток, например, трофоцитов и фолликулярных клеток, распределение цитоплазматических структур и желтка, региональную экспрессию генов в ходе оогенеза (Nüsslein-Volhard, 1991; Gilbert, 2006). Кортикальный слой яйцеклетки – носитель проморфологии, информации о пространственной организации будущего организма в виде системы морфогенетических факторов, определяющих полярность и симметрию яйца и контролирующих начальные этапы формирования структуры зародыша (Davidson, 2006; Gilbert, 2006). «Материнская анизотропия» ооплазмы инициирует спецификацию доменов развивающегося зародыша; это означает, что яйцо содержит и начальные условия, и программу, необходимую для обработки материнской анизотропии и ее трансляции в дифференциальную генную экспрессию, спецификацию и дифференциацию клеток (Davidson, 2006).

Например, у дрозофилы РНК гена *bicoid* поступает в растущий ооцит из трофоцитов, тогда как продукт гена *nanos* транспортируется из фолликулярных клеток. У большинства животных синтез подобных белков-морфогенов осуществляется самим ооцитом, особенно оогенезе без участия

вспомогательных клеток. Однако и в тех случаях, когда молекулы РНК поставляются в ооцит вспомогательными клетками, как это происходит у дрозофилы, пространственное распределение молекулярной информации, задающей осевую полярность будущего организма, контролируется компонентами двигательной системы ооцита, с помощью кинезина и динеина, моторных белков системы микротрубочек. Стабильность локализации продуктов гена *nanos*, а также других компонентов полярной плазмы, на заднем конце ооцита обеспечивается актиновым цитоскелетом ооцита. Градиент белкового продукта гена *dorsal*, транскрипционного фактора, определяющего дорсо-вентральный градиент, создается в результате взаимодействия фолликулярных клеток с ооцитом, при участии продуктов других генов (Gilbert, 2006).

Передне-задний градиент концентрации белкового продукта гена *bicoid* у ранних эмбрионов дрозофилы контролирует зиготическую активацию гена сегментации *hunchback* (Nüsslein-Volhard, 1991; Gilbert, 2000). Осевая полярность ооцита и яйца животных проявляется в ионных потоках, генерирующих внеклеточное электрическое поле (Nuccitelli, 1984).

Дорсо-вентральная ось может быть определена до оплодотворения (как, например, у дрозофилы), в ходе оплодотворения, когда место вхождения спермия определяет дорсальную сторону (как это происходит у амфибий и асцидий), либо в ходе раннего дробления, как у морских ежей с планктотрофной личинкой (Raff, Raff, 2009; Minelli 2003). Перераспределение и локализация в ооплазме факторов, определяющих судьбу регионов яйца и будущего зародыша, зависят от поляризации системы цитоскелета и межклеточных контактов и могут происходить не только в процессе оогенеза, но и после контакта гамет в ходе ооплазматической сегрегации, а также в раннем развитии.

Проникновение спермия запускает целый каскад явлений, модифицирующих организацию кортекса (Kirschner, Gerhart, 2005). При проникновении спермия у иглокожих (Kyoizuka, 1993) и мыши (Johnson, Maro, 1985) на поверхности яйцеклетки образуется конус оплодотворения за счет полимеризации актиновых филаментов. У морского ежа плазматическая мембрана спермия интегрируется в плазматическую мембрану яйца, оставаясь локальным пятном, маркирующим точку проникновения спермия, в ходе дробления (Kirschner et al., 1980; Shapiro et al., 1981). Вслед за слиянием гамет мыши отделяется полярное тельце, и в контактной зоне также концентрируется актин (Johnson, Maro, 1985) и спектрин, белок, ассоциированный с актином (Reima, Lehtonen, 1985). Таким образом, клеточные контакты и локальный порядок проникновения спермия оказывается связанным с интегральным порядком яйца, зиготы и развивающегося организма.

У хордовых второе разрушение симметрии яйцеклетки, определяющее дорсо-вентральную ось яйца и развивающегося организма, происходит

вслед за проникновением спермия. Этот процесс разрушения симметрии вовлекает асимметричный поток кортикальной актиновой сети (Mullins, 2010). У амфибий кортекс осемененного яйца реструктурируется со смещением пигмента в анимальную область и поворачивается относительно внутренней ооплазмы с формированием серого серпа (Kirschner, Gerhart, 2005). У асцидий после проникновения спермия желтый пигмент перемещается к вегетативному полюсу и затем формирует так называемый желтый серп ниже экватора (Sawada, 1988). Итак, перестройка ооплазмы у хордовых, индуцируемая слиянием гамет, определяют дорсо-вентральную полярность будущего животного.

Между различными таксонами животных существуют значительные различия во времени формирования дорсо-вентральной оси симметрии будущего организма, иногда даже у родственных организмов. Показано, что у морских ежей с личиночным развитием только анимально-вегетативная ось определяется материнским эффектом, тогда как орально-аборальная (дорсо-вентральная) ось и затем лево-правая ось детерминируются у зародыша. У морского ежа *Heliocidaris erythrogramma* с прямым развитием и анимально-вегетативная, и дорсо-вентральной оси определяются до оплодотворения, под материнским контролем (Raff, Raff, 2009). Обилие желтка в яйцеклетках, обеспечивающее ускоренное лецитотрофное развитие, может вовлекать гетерохронию, включающую детерминацию в ходе оогенеза не только передне-заднего осевого паттерна, но также дорсо-вентрального, а иногда и латеральной асимметрии плана строения.

Трансформации симметрии яйца дают наиболее важную морфогенетическую информацию, детерминирующую осевой паттерн будущего организма. Таким образом, ооплазма яйца и зиготы обладает долговременной необратимой эпигенетической памятью, подобной импринтингу.

МЕТАМЕРИЯ: ТРАНСЛЯЦИОННАЯ СИММЕТРИЯ

Трансляционная (переносная) симметрия именуется биологами метамерией (Беклемишев, 1964; Вейль, 2003; Minelli, 2003; Fusco, 2005; Заренков, 2009). Большинство многоклеточных животных сегментированы вдоль передне-задней оси. Сегментация Annelida, Arthropoda и Chordata базируется на трансляционной симметрии с повторением сегментов вдоль оси тела (Minelli, 2003). Реже перенос сопровождается продольным скользящим отражением, как, например, у побегов растений и некоторых вымерших билатеральных животных (Manuel, 2009; Заренков, 2009).

Сегменты рассматриваются обычно как модули тела, часто являющиеся скелетно-мышечными единицами, используемыми при движении (Minelli, 2003). Идея модульной организации использована в представлениях о метамерии, полимеризации и олигомеризации (Догель, 1954). Как известно, многие эволюционные преобразования плана строения тела связаны с

умножением частей тела, полимеризацией, что создает избыточность элементов и делает возможной их дивергенцию и последующую олигомеризацию, лежащую в основе прогрессивной эволюции многих Metazoa.

Сегменты представляют собой также единицы развития. Минелли (Minelli, 2003) определяет процесс сегментации как подразделение эмбрионального поля на отдельные популяции клеток (сомитомеры у хордовых), линейно располагающиеся вдоль передне-задней оси тела. У кольчатых червей и хордовых сегментация базируется на разделении мезодермы, у членистоногих она первично эктодермальная (Minelli, 2003). У хордовых проявляется и другой тип сегментации, связанный с подразделением глоточного отдела энтодермы и образованием жаберных щелей. Сегментация энтодермы относительно редка. В разных таксонах животных проявляется ресегментация и гетерогенная (гетерономная) сегментация. У целого класса членистоногих, *Diplopoda* большинство сегментов несет две пары ног на «диплосомит» (Minelli, 2003).

Подразделение эмбриональной ткани на серийно повторяющиеся сегменты – фундаментальный процесс развития хордовых; повторяемость структур скелета, нервной и мышечной системы позвоночных базируется на метамерии сомитов. Сомиты – парные эпителиальные сферы, отпочковывающиеся от недифференцированной пресомитной мезодермы, формирование которых определяется «молекулярными часами» с периодически повторяющейся экспрессией определенного набора генов (Aulehla, Pourquié, 2010; Oates et al., 2012). Сегментация зародышей позвоночных контролируется сложной генетической сетью, генерирующей динамичную генную экспрессию с сегрегацией каждой последующей пары сомитов через регулярные интервалы времени от пресомитной мезодермы (Aulehla, Pourquié, 2010; Oates et al., 2012). У позвоночных сомитогенез, первичная сегментация параксиальной мезодермы связана с молекулярным осциллятором, «часами сегментации». Часы идут со скоростью один сомит за 30 минут у рыбки-зебры и за 90 минут у куриного зародыша (Minelli, 2003). Осциллирующая транскрипционная активность набора «циклических» генов найдена в пресомитной мезодерме всех исследованных позвоночных. Часы сегментации – осциллирующая генетическая сеть, управляющая ритмичным последовательным подразделением на сомиты удлиняющейся оси тела эмбрионов позвоночных (Aulehla, Pourquié, 2010; Oates et al., 2012). Сигнальные пути межклеточной коммуникации Notch и Wnt определяют пространственную периодичность формирования сомитов (Lewis et al., 2009; Aulehla, Pourquié, 2010; Oates et al., 2012). У разных видов позвоночных проявляется циклическая активность разных генов, лишь ортологи генов гомеобокса *Hes1* и *Hes7* циклически у всех исследованных видов, вызывая предположение о том, что эти гены – часть часового механизма сегментации анцестральных позвоночных (Oates et al., 2012). Выявлен мно-

гократно повторяемый цикл экспрессии гена гомеобокса *Hes7*, кодирующего транскрипционный репрессор, который функционирует как эффектор сигнальной системы Notch. Осциляция *Hes7*, включающая петлю отрицательной обратной связи, по-видимому, служит молекулярной основой часов сомитной сегментации (Lewis et al., 2009; Oates et al., 2012).

Осцилирующая активность транслируется в периодические изменения судьбы клеток, группирующихся в когорты, формирующие затем сомиты. Так часы молекулярной сегментации определяют периодичность повторяемого морфогенетического процесса (Oates et al., 2012).

Получены данные об осциляции отдельных клеток пресомитной мезодермы, свидетельствующие о существовании одноклеточных осцилляторов в основе часов сегментации. Показано, что диссоциация клеток пресомитной мезодермы мыши не разрушает индивидуальных осцилляций, но ведет к потере синхронности между клетками (Oates et al., 2012).

У членистоногих паттерн сегментации различен и контролируемые его генетические механизмы разнообразны (Minelli, 2003; Fusco, 2005). У дрозофилы сегменты тела возникают почти одновременно, чаще же сегменты членистоногих формируются последовательно в передне-заднем направлении из зоны роста, аналогично сомитам позвоночных (Minelli, 2003; Fusco, 2005; Корчагина и др., 2010). Сегментация в развитии таракана *Periplaneta americana* вовлекает механизм, подобный таковому позвоночных, включая циклическую активность Notch (Pueyo et al., 2008). Сходство с сегментацией позвоночных ведет к предположению об опосредованной сигнальной системой Notch сегментации как древнем механизме развития, унаследованном от общего предка насекомых и позвоночных (Pueyo et al., 2008). Выявлен изменяющийся паттерн генной экспрессии сигнального пути Notch в пресегментной зоне представителей насекомых, многоножек и паука. Показано, что в развитии жука *Tribolium castaneum* ген *odd-skipped*, существенный для удлинения зародышевой полоски и сегментации, осциллирует с двухсегментной периодичностью около 95 минут (Andres et al., 2012).

Сегментация тела многоножек, за исключением малого числа передних головных сегментов, обусловлена последовательным механизмом образования морфологических единиц сегментации из задней зоны роста. Показано, что ген, родственник *odd-skipped*, динамично экспрессируется с двухсегментной периодичностью в ростовой зоне многоножки, что может свидетельствовать о высоком консерватизме часов сегментации у артропод (Fusco, 2005; Andres et al., 2012).

Остается неясным, имеет ли часовой механизм сегментации позвоночных и артропод общее происхождение или возник независимо. Изучение сегментации многоножек ведет к предположению о том, что паттерны сегментации – результат многослойного процесса развития, в котором генная экспрессия и эпигенетические механизмы взаимодействуют иерархически.

Задняя зона, возможно – зона продукции периодического сигнала, но скорее «организатор сегментации», чем «генератор» (Fusco, 2005).

Таким образом, итерации (повторы) при трансляционной симметрии контролируются осциллирующей геной экспрессией, и молекулярные осцилляторы представляют общую черту сегментации различных животных.

МАСШТАБНАЯ СИММЕТРИЯ

Масштабная симметрия проявляется при фрактальном морфогенезе. Многие биологические структуры и процессы характеризуются свойствами фракталов: масштабной инвариантностью (самоподобием) и фрактальной размерностью (Mandelbrot, 1983; Weibel, 1991). Фрактальная геометрия провозглашена принципом дизайна живых организмов (Weibel, 1991). Масштабная симметрия именуется также симметрией подобия и симметрией расширения (Шубников, 1960; Вейль, 2003; Джан, 2006; Стьюарт, 2007; Урманцев, 2007; Заренков, 2009.)

Масштабной симметрией характеризуются фрактальные, иерархические формы (Mandelbrot, 1983; Джан, 2006; Стьюарт, 2007). Том (2002) рассматривает фрактальные дискретные множества (например, Кантора) и ветвящиеся множества как обобщенные катастрофы сложной морфологии.

Ветвление фрактальных структур – важный механизм морфогенеза многоклеточных животных и растений. Масштабная симметрия, самоподобие – типичная черта фрактального морфогенеза.

Колониальные животные с повторяющимися модульными элементами – фрактальные организмы. Фрактальные структуры обычны не только для седентарных колониальных организмов. Внутри организма животных ветвящиеся структуры не столь очевидны (Davies, 2005), но у большинства многоклеточных животных организм заполнен такими ветвящимися фрактальными системами, как дыхательная, выделительная, кровеносная, лимфатическая. Формирование ветвящихся бронхиальных фрактальных деревьев – классический пример фрактального морфогенеза (Mandelbrot, 1983; Metzger, Krasnov, 1999; Fleury et al., 2005).

Ветвление максимизирует общую площадь контакта между структурой и окружением и дает упаковку этой контактной области в малом объеме, т.е. организм получает некоторое функциональное преимущество (Исаева *и др.*, 2004, Исаева, 2005, 2009; Davies, 2005; Isaeva et al., 2006; 2012). Разветвленная система отростков нейронов используется для сбора и интеграции сигналов (Исаева *и др.*, 2004, 2006; Davies, 2005). Топологические и фрактальные преобразования сквозных эпителиальных систем в эволюции и развитии многоклеточных животных увеличивают площадь поверхности, отделяющей внутреннюю среду организма от ее окружения, тем самым способствуя лучшей адаптации организма. Фрактальные структуры можно рассматривать как функционально оптимизированный дизайн Metazoa.

Все ветвящиеся биологические структуры генерируются вариациями немногих общих механизмов. Простейшая форма – дихотомическое ветвление. Другой распространенный механизм создания ветвящихся биологических структур – слияние первоначально отдельных элементов (Davies, 2005).

Ветвление эпителиальных трубочек в различных ветвях животного мира контролируется консервативным генетическим механизмом (Metzger, Krasnov, 1999; Warburton et al., 2000; Minelli, 2003; Fleury et al., 2005). Биологический алгоритм фрактального морфогенеза сходен у насекомых и хордовых. Каждый из нескольких начальных шагов ветвления контролируется отдельным геном, но затем в ходе морфогенеза дыхательной системы млекопитающих и дрозофилы найдена многократно повторяемая экспрессия генов, кодирующих фактор роста фибробластов и его рецептор, при прохождении каждого последовательного шага ветвления (Metzger, Krasnov, 1999; Warburton et al., 2000). Такой алгоритм последовательного развития фрактальных модулей – эффективный путь морфогенеза на основе относительно сжатой генетической программы.

Исследован повторяемый, самоподобный морфогенез ветвящихся эпителиальных каналов гастро-васкулярной системы сцифомедузы *Aurelia aurita*, жаберной трахейной системы личинок поденок *Siphonurus immanis* и *Parameletus chelififer*, а также нейронов центральной нервной системы рыб *Pholidapus dybowskii*, *Oncorhynchus keta* и *Oncorhynchus masou* (Исаева и др., 2004, 2006; Исаева 2005, 2009; Isaeva et al., 2006, 2012). Сделано заключение об адаптивности и эволюционных преимуществах биологического фрактального морфогенеза, обеспечивающего морфофункциональную пластичность и сжатое генетическое кодирование. Важная черта фрактального морфогенеза – его пластичность, обеспечивающая возможность адаптивных реакций, в частности, после повреждения.

Итак, повторяемость морфогенетических событий, алгоритм итерации, рекурсивности весьма обычны в развитии.

ФЛУКТУИРУЮЩАЯ АСИММЕТРИЯ

Биологическая симметрия всегда несовершенна. У билатерально симметричных животных в той или иной мере проявляется флуктуирующая асимметрия как изменчивость в пределах организма (Захаров, 1987; Rasskin-Gutman, Izpisúa-Belmonte, 2004). Биологические фрактальные структуры неизбежно проявляют стохастическую вариабельность, и симметрия подобия биологических фрактальных структур неизбежно порождает флуктуирующую асимметрию.

Для оценки соотношения порядка и хаоса в организации систем ветвящихся каналов сцифомедузы *Aurelia aurita* и личинок поденок *Siphonurus immanis* и *Parameletus chelififer* сравнивались паттерны этих систем, пред-

ставленные в виде стандартных фрактальных деревьев, в симметричных частях одного организма (Исаева и др., 2004; Isaeva et al., 2012). В морфогенезе ветвящихся каналов гастро-васкулярной системы *A. aurita* только два или три начальных шага ветвления стереотипны. По-видимому, строго детерминированы только самые общие морфологические черты развития гастро-васкулярной системы *A. aurita*: 4-лучевая симметрия, формирование восьми ветвящихся и восьми не ветвящихся каналов, первые 2-3 шага ветвления. Существенная черта последующего ветвления каналов – вариабельность, ведущая к проявлению флуктуирующей асимметрии. Отчетливо выявляется граница между порядком и хаосом в структурной организации ветвящихся каналов *A. aurita* (Исаева и др., 2004; Isaeva et al., 2006, 2008). Нерегулярное, хаотизированное ветвление каналов гастро-васкулярной системы *A. aurita* – следствие асинхронного и топографически вариабельного развития новых ветвей (Чернышев, Исаева, 2002). Наличие нескольких пар жаберных лепестков у каждой личинки поденки дает обильный материал для анализа флуктуирующей асимметрии дыхательной системы и свидетельствует о нарастающей хаотизации ветвления трахейных деревьев.

Итак, в ходе онтогенеза пространственная и временная вариабельность ветвления возрастает, разрушая радиальную симметрию каждого индивида медузы и билатеральную симметрию каждой личинки поденки.

Фрактальные системы организма – структурная визуализация, запись динамики морфогенетических процессов, включающих элементы хаоса. Каскад бифуркаций в процессе ветвления ведет к нарастанию элементов хаоса, разрушению симметрии организма и проявлениям флуктуирующей асимметрии.

ДЕТЕРМИНАЦИЯ АСИММЕТРИИ ПРАВОЙ И ЛЕВОЙ СТОРОН ТЕЛА

Различия правой и левой сторон тела билатерально симметричных животных, включающие асимметрию внутренних органов, генетически детерминированы (Minelli, 2003). Органы позвоночных расположены асимметрично не только вдоль передне-задней и дорсо-вентральной осей, но также и относительно оси, разделяющей левую и правую стороны тела (Hirokawa et al., 2009; Schier, 2009). В развитии млекопитающих лево-правая ось устанавливается последней (Hirokawa et al., 2009). Детерминация различий левой и правой сторон тела млекопитающих вовлекает морфофункциональную асимметрию компонентов двигательной системы клеток (Hirokawa et al., 2009; Schier, 2009). Ключом к выявлению механизма разрушения симметрии левой и правой сторон тела человека послужил синдром Картагенера, при котором аксонемы ресничек и жгутиков лишены динеинового молекулярного мотора, необходимого для подвижности ресничек и жгутиков (Baum, 2006; Hirokawa et al., 2009). Примерно половина пациентов с таким синдромом обладала органами, расположенными в обратной

по отношению к норме ориентации (*situs inversus*): детерминация левой и правой сторон оказывалась случайной (Hirokawa et al., 2009).

Так называемый узелок (*nodus*), небольшая ямка, временно формируемая на стадии гаструлы зародышей млекопитающих по средней линии вентральной поверхности, покрыта эпителием, включающим 200-300 моноцелиарных клеток. Реснички этих клеток подвижны и интенсивно вращаются. Вращение нодальных ресничек по часовой стрелке генерирует направленный влево поток внезародышевой жидкости, и этот поток разрушает симметрию развития правой и левой сторон зародыша (Hirokawa et al., 2009; Schier, 2009). Отсутствие KIF3, моторного белка KIF3 суперсемейства кинезинов, ведет к утрате ресничек (Hirokawa et al., 2009).

Итак, поток направляемой нодальными ресничками жидкости генерирует лево-правую асимметрию, устанавливая градиент внеклеточной молекулярной сигнализации. Гены *nodal* и *lefty*, контролирующие спецификацию лево-правой оси, экспрессируются в левой латеральной пластинке мезодермы. Сигнальная система Nodal требуется для асимметричного морфогенеза кишечника и долей легких; в отсутствие сигнального пути Nodal асимметрия органов теряется. Взаимодействие Nodal/Lefty, по-видимому, амплифицирует малые начальные различия левой и правой сторон (Hirokawa et al., 2009; Schier, 2009).

Исследование различных мутантов мыши показало, что локальный направленный влево поток, генерируемый всего лишь двумя вращающимися ресничками, достаточен для разрушения латеральной симметрии зародыша и инициации асимметрии левой и правой сторон (Shinohara et al., 2012). Эти результаты свидетельствуют о высокой чувствительности системы, способной реагировать на очень слабый направленный поток (Shinohara et al., 2012).

У дрозофилы некоторые внутренние структуры, включая кишечник и гениталии, асимметричны слева и справа. Различия левой и правой сторон тела дрозофилы зависят от одной из моторных молекул немышечного миозина (Baum, 2006). Скрининг мутаций, влияющих на дефекты петли кишечника и расположения генитального диска, выявил связанный с активным мотором *Myo31DF*, в отсутствие которого эти структуры располагались на противоположной стороне (Baum, 2006). Таким образом, генетически детерминированная лево-правая асимметрия у *Bilateria* зависит от цепи событий, включающих у позвоночных и дрозофилы морфофункциональную асимметрию компонентов клеточной опорно-двигательной системы.

МОДУЛЯРНОСТЬ

Для описания относительно независимых, функционально взаимодействующих частей организма введена концепция модуля. Модуль входит в интегрированный комплекс организма и служит единицей в развитии и эволюции (Gould, 2002; Minelli, 2003). Модульность рассматривается как

принцип эволюции, в соответствии с которым новые сложные структуры могут создаваться путем комбинаторики уже существующих модулей.

Представление о модулярности процессов онтогенеза базируется на открытии дискретных автономных единиц эмбрионального развития у зародышей морского ежа (Raff, Sly, 2000) и независимости развития определенных частей зародыша, например, почки конечности, зачатков зубов (Gilbert, 2006). Диссоциируемые процессы онтогенеза можно представить в виде дискретных блоков, модулей, способных изменяться, мало затрагивая при этом другие события онтогенеза; отдельные элементы развивающегося организма также можно представить в виде дискретных модулей, способных к изменению.

Относительная автономия, модулярность отдельных стадий и процессов развития дает возможность формирования в ходе эволюции животных разнообразных планов строения и типов развития. Модулярность и повторяемость элементов создает основу для дивергенции с сохранением прежних функций и приобретением новых, что служит фундаментом эволюционных изменений любого масштаба. Возможны трансформация, вставка, делеция, замещение ступеней развития, модификация развития относительно времени (гетерохрония) и места (гетеротопия), перенос эволюционных новшеств в другие фазы жизненного цикла (Scholtz, 2008). Определены три основных способа эволюционных преобразований онтогенеза: диссоциация (разобщение) событий и процессов индивидуального развития во времени и пространстве, дупликация, умножение частей с последующей дивергенцией и кооптация существующей черты для выполнения новой структуры или функции (Raff, Sly, 2000). Наиболее известная форма диссоциации – гетерохрония. Умножение (дупликация, полимеризация) гомологичных частей тела выделено в качестве одного из важных принципов эволюционных преобразований плана строения животных Догелем (1954).

Модулями раннего развития могут быть клеточные линии, зародышевые листки, морфогенетические поля как территории генной экспрессии; в более позднем развитии это повторяющиеся стандартные части многих сложных структур, например, клетки ресничного шнура личинок, ромбомеры и позвонки у позвоночных (Raff, Sly, 2000; Winther, 2005). Структурно-функциональные модули служат строительными блоками организма: сегменты с осевыми структурами и придатками, более крупные модули (тагмы) членистоногих – торакс, абдомен (Wagner et al., 2005; Winther, 2005). Морфологическое разнообразие в пределах типа членистоногих – следствие вариативности числа сегментов, паттерна тагм, специализации сегментов и их придатков. Холл (Hall, 2000) рассматривает нервный гребень позвоночных как четвертый зародышевый листок. Согласно Холлу, мезодерма и нервный гребень представляют собой

вторичные зародышевые листки. Минелли (Minelli 2003) предполагает, что конечности – эволюционные дубликаты основной оси тела, лишённые энтодермы.

Модулярность повсеместна: организм высших животных построен модулярным образом; картирование генотип-фенотип модулярно; механизмы развития включают модулярные единицы, подобные элементам детского конструктора (Kirschner, Gerhart, 2005). В эволюции онтогенезов стандартные части используются неоднократно, новые гены не изобретаются каждый раз при изменении развития, происходит модификация относительно малого числа регуляторных генов (Raff, Sly, 2000).

Полиэмбриония как развитие целого зародыша из одного из ранних бластомеров, т.е. бесполое размножение на ранней эмбриональной стадии, известна у представителей нескольких различных таксонов животного мира (Craig et al., 1997). Для полиэмбрионии характерна многократная повторяемость стадии дробления. Полиэмбриония как вставка бесполого размножения, бластогенеза в процесс раннего развития изменяет процесс эмбриогенеза на стадии дробления и разрушает относительный консерватизм эмбрионального развития.

Пространственная и временная модулярность организмов – важный аспект развития и эволюции. Повторение модулярных структур определяет трансляционную симметрию метамерных организмов и масштабную симметрию биологических фрактальных (точнее, квазифрактальных) структур.

КАРТИРОВАНИЕ ГЕНОТИПА В СИММЕТРИЮ ОРГАНИЗМА

В ходе оогенеза генная экспрессия картируется в кортикальное морфогенетическое поле, создается внегеномная развертка морфогенетической информации, определяющей пространственно-временной порядок событий раннего развития.

Создаваемая в ходе оогенеза регуляторная информация доносит осевую архитектуру до взрослого организма, определяя его осевой паттерн. Известно, что гены семейства *Hox* контролируют региональные различия генной экспрессии, транслируемые затем в морфологические различия зародыша, сегментацию тела и формирование разнообразия строения сегментов. Например, паттерн зародыша дрозофилы формируется как результат активности каскада генов, устанавливающих план тела вдоль передне-задней и дорсо-вентральной осей. Градиенты концентрации белковых продуктов *bicoid* и нескольких других материнских *Hox*-генов – детерминантов переднего и заднего конца, спинной и брюшной частей тела – дают информацию геному клеток об их положении в системе зародыша, детерминируя клеточную судьбу. После оплодотворения и прохождения нескольких циклов ядерных делений эти факторы транскрипции перемеща-

ется из цитоплазмы в ядра клеток и там взаимодействует с регуляторными последовательностями генов-мишеней. Белковые продукты генов этой ступени регуляторного каскада в свою очередь контролируют активность генов следующих уровней, определяющих сегментацию. Последующий этап этого каскада – детерминация различий между сегментами – зависит от функционирования гомеозисных генов-переключателей комплексов Antennapedia и Bithorax (Nüsslein-Volhard, 1991; Gilbert, 2006).

Колинеарность пространственного порядка расположения генов *Hox*-кластера вдоль хромосомы и пространственно-временной последовательности их экспрессии по передне-задней оси зародыша, т. е. соответствие между позицией гена в кластере и местом и временем его экспрессии в развивающемся организме, определяет региональные различия вдоль передне-задней оси тела зародыша (Lewis, 1978; Akam, 1998; Minelli, 2003; Manuel, 2009). Колинеарность экспрессии *Hox*-генов формирует основу для создания векторного градиента позиционной информации в процессе индивидуального развития (Akam, 1998). Явление колинеарности *Hox*-генов – единственный однозначный пример отображения, переноса пространственного порядка расположения генов в пространственно-временной порядок их экспрессии и осевой паттерн зародыша.

Функция регионализации, контроля *Hox*-генами осевого паттерна вдоль передне-задней оси показана для представителей всех трёх эволюционных ветвей билатеральных животных и, вероятно, была присуща их общим предкам, Urbilateria. Предполагается, что дупликация предкового кластера генов *ProtoHox* с образованием двух паралогичных генных кластеров *Hox* и *ParaHox* послужила генетической основой возникновения и дивергенции билатеральных трехслойных животных. На основе такой дупликации и выработки механизма упорядоченной активации генов *Hox*-кластера стало возможным построение тела крупных, сложно организованных животных. В ходе эволюции позвоночных произошло увеличение числа *Hox* кластеров в результате нескольких последовательных раундов дупликации всего генома – четырехкратной у наземных позвоночных и многократной в эволюции рыб, с утратой отдельных *Hox*-генов в различных кластерах (Holland, 1999; Minelli, 2003; Davidson, 2006; Корчагина и др., 2010). Кольчатые черви, членистоногие и хордовые обладают кластерами *Hox*-генов, включающих ряд ортологичных генов (Minelli, 2003; Davidson, 2006). Колинеарность не повсеместна: у ряда представителей Ecdysozoa, а также оболочников и иглокожих в той или иной мере утрачена анцестральная организация кластера *Hox*-генов и их функций (Akam, 1998; Minelli, 2003; Manuel, 2009; Корчагина и др., 2010). Тем не менее, организация упорядоченного кластера *Hox*-генов, вероятно, лучший ключ к пониманию осевого плана строения тела. Итак, пространственное расположение (осевая симметрия) *Hox*-генов в кластерах у Annelida, Arthropoda,

Chordata картируется в паттерн их экспрессии и осевой паттерн будущего животного (Minelli, 2003).

Генерация осевой полярности билатеральных животных вовлекает также консервативные сигнальные системы Wnt, BMP. Возможно, анимально-вегетативная и дорсо-вентральная оси возникли в результате дубликации единой анцестральной оси (Manuel, 2009).

В целом картирование генотип-фенотип опосредовано сложными взаимодействиями генных продуктов, клеток и клеточных систем в процессах развития. Связь между генами и фенотипом – сложная нелинейная сеть сигнальных систем и транскрипционных регуляторов (Davidson, 2006). Эта нелинейная цепь событий вовлекает плейотропию, процессы самоорганизации, физические силы и ключевые влияния внешней среды (Wilkins, 2002). Развитие зависит не только от генетической, но и клеточной памяти (Minelli, 2003).

ФИЗИЧЕСКИЕ И ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СТАНОВЛЕНИЯ ОСЕВОЙ СИММЕТРИИ

Помимо биологических закономерностей, определяющих направления и ограничения морфогенеза, неизбежны его физические и топологические ограничения. Биологические системы – сложные системы, понимание которых не редуцируемо к основным законам физики и химии, тем не менее, эти законы направляют и ограничивают биологический морфогенез. Общие принципы физики, геометрии и топологии применимы к биологии (Bouligand, 1996; Isaeva et al., 2012). Геометрия зародыша несет информацию, не редуцируемую к другим уровням; механозависимость является важным ограничением в развитии организма (Belousov, 2012).

В соответствии с принципом Пьера Кюри прослеживается зависимость ориентации основных осей организма от векторов физических полей окружения. Симметрия живых организмов определяется симметрией воздействий (Заренков, 2009). Седентарные животные, развивающиеся на одном месте, обладают обычно радиальной симметрией, подобно большинству растений. Гравитация вызывает появление различий между верхней и нижней, дорсальной и вентральной сторонами тела (Вейль, 2003; Гарднер, 2007). У подвижных животных неизбежно появляются особенности строения, отличающие переднюю сторону от задней. Передне-задняя ось соответствует направлению движения, с локализацией рта, мозга, глаз и других сенсорных органов в передней части, тогда как дорсо-вентральная ось ориентирована в соответствии с вектором гравитации, с обращенной к субстрату вентральной стороной (Minelli, 2003; Manuel, 2009). Зеркально-симметричное расположение органов движения дает преимущества для прямолинейного движения, поэтому конечности подчиняются билатеральной симметрии более строго, чем внутренние органы (Вейль, 2003).

Возможно, это объясняет вымирание древних билатерий со скользящей симметрией сегментации. Итак, для активного перемещения необходима векторизованность строения тела; ориентация основных осей организма соответствует симметрии физических полей и граничным условиям обитания на разделе физических фаз.

Полярность зародыша устанавливается и без внешних физических воздействий (Заренков, 2009), в биологическом морфогенезе наблюдается и эндогенное возникновение новой симметрии; принцип Кюри действует в периоды нестабильности (Belousov, 2012). При определенных критических, неравновесных условиях действие физических факторов может становиться определяющим либо лимитирующим фактором. Такова роль гравитации в становлении дорсо-вентральной полярности у амфибий птиц, воздействие градиента освещенности на поляризацию зиготы фукоидных водорослей (Исаева, 1994, 2005). Примером физического влияния, детерминирующего асимметрию правой и левой сторон тела позвоночных животных, служит направляемый биением ресничек векторизованный поток жидкости. Подобная зависимость осевой полярности зародыша в зависимости от вектора физического воздействия демонстрирует импринтинг физических градиентов среды биологической системой в соответствии с принципом П. Кюри: симметрия воздействий содержится в эффектах.

Концепции топологии и фрактальной геометрии были применены нами для интерпретации динамики трансформаций симметрии в эволюции и онтогенезе многоклеточных животных (Isaeva et al., 2008, 2012; Presnov et al., 2010). На субклеточном, клеточном и надклеточном уровнях биологической организации гетерогенное распределение структурных компонентов, ионные потоки и генерируемые ими электрические поля, поля механических натяжений, направленного клеточного движения и т.д. проявляются как скалярные, векторные поля и поля направлений. Например, трансклеточные ионные потоки генерируют электрические поля на клеточном и тканевом уровнях; осевая полярность ооцита и яйца демонстрируется в виде трансклеточного ионного потока, генерирующего внеклеточное электрическое поле (Nuccitelli, 1984). Пространственная организация морфогенетических полей анализируема в топологических терминах, и топологический язык может дать при этом адекватное описание биологического морфогенеза. Неизбежность поляризации яйцевой клетки как возникновение топологической сингулярности векторного поля на сфере следует из теоремы Пуанкаре-Хопфа. Согласно этой теореме, векторное поле на сфере неизбежно имеет, по крайней мере, одну сингулярность – точку с нулевым значением поля. Эта сингулярность разрушает сферическую симметрию поля, поляризуя яйцевую сферу (Presnov et al., 2010; Isaeva et al., 2012).

Ооплазматическую сегрегацию можно рассматривать как отображение, картирование шара на себя же (Presnov et al., 2010). Согласно тео-

реме Брауэра, любое непрерывное отображение шара в само себя имеет фиксированную точку. Фиксированная точка непрерывной деформации яйцевой сферы – это сингулярная точка векторного поля смещения кортикальных компонентов. Таким образом, локальный порядок проникновения спермия и ооплазматической сегрегации связан с интегральным порядком и симметрией яйца.

Дробление зиготы создает паттерн клеточных контактов на поверхности зародыша – дискретное морфогенетическое поле с неизбежно присутствующими сингулярностями. Позиционная информация дискретного морфогенетического поля на поверхности дробящегося зародыша определяется теоремой Гаусса-Бонне как связь между локальным и интегральным порядком. Число соседних клеток какой-либо клетки дискретного морфогенетического поля – локальный порядок этого поля, а общее число вершин, ребер и граней графа этого поля – его интегральный порядок. Теорема Гаусса-Бонне определяет дискретную клеточную кривизну (Гауссову кривизну) (Presnov et al., 2010). Если сумма прилегающих граней более 6, кривизна грани становится отрицательной. На поверхности зародыша неизбежно возникают клетки отрицательной и положительной кривизны. Постулирована каузальная связь между отрицательной кривизной поверхности клетки и последующими морфогенетическими клеточными движениями при гастрюляции. По крайней мере, у некоторых животных локализация инвагинации (или иммиграции, погружения клеток) при гастрюляции совпадает с расположением сингулярности отрицательной кривизны, т.е. клетки с высшим значением числа сторон, на вегетативном полюсе, тогда как на анимальном полюсе расположены положительной кривизны (Presnov et al., 2010). Появление бластомеров дробящегося зародыша с различным числом сторон означает разрушение симметрии дискретного морфогенетического поля.

Эволюционные преобразования многоклеточных животных могут быть представлены как топологические модификации эпителиальной поверхности тела. В эволюции Metazoa мы находим несколько топологических трансформаций (Isaeva et al., 2006, 2008, 2012). Возникновение сквозного кишечника – топологическое преобразование важного эволюционного значения, давшая возможность векторизованной дифференциации кишечной трубки и лучшей утилизации питания из окружающей среды. Эпидермальный и кишечный эпителий, эпителий дыхательной системы, целомической системы – пограничные ткани, отделяющие внутреннюю среду организма от наружной окружающей среды. Топологические трансформации поверхности тела в эволюции многоклеточных животных вели к увеличению площади эпителиальной поверхности, что оптимизировало распределение потоков, направленных из внешней среды в организм, и из организма во внешнюю среду, служащую источником питания и кислорода и стоком

эксcretов, и обеспечивало лучшую адаптацию организма к окружению.

Устойчивость любого организма и любой структурной формы основывается на геометрической сущности, морфология стремится к форме предельно устойчивой и инвариантной во времени (Том, 2002). Симметрия порождается не генами; это свойства пространства, времени, материи и энергии (Джан, 2006). Неизбежная топологическая зависимость и ограничения трансформаций симметрии интегрированы, встроены в генетически детерминируемые процессы биологического морфогенеза, который не может быть независим от физической и топологической организации нашего пространства. Таким образом, физический и топологический императив как определенный набор правил ограничивает и направляет морфогенез биологических систем (Isaeva et al., 2008; Presnov et al., 2010).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо таких классических форм симметрии, как поворотная (радиальная), зеркальная (билатеральная) и переносная (трансляционная), в биологическом морфогенезе проявляется масштабная симметрия, включающая и нелинейные преобразования.

Цитоскелетно/моторная система яйцеклетки функционирует как глобальный морфогенетический детерминант, определяющий преобразования симметрии и осевые координаты зародыша. Фундаментальные трансформации симметрии на клеточном уровне в ходе оогенеза и раннего развития животных детерминирует осевые координаты будущего организма, тогда как в ходе последующего развития масштаб трансформаций симметрии уменьшается. Морфогенез ветвящихся эпителиальных каналов порождает флуктуирующую асимметрию, разрушающую радиальную или билатеральную симметрию организма. В процессе фрактального морфогенеза и других проявлений флуктуирующей асимметрии возрастает уровень хаоса.

Повторяемые события в процессах сегментации (трансляционная симметрия) и ветвления каналов фрактальных систем организма (симметрия подобия) контролируются многократной, осциллирующей экспрессией контролирующих их генов или контуров генных сетей, представляя собой эффективный способ морфогенеза на основе относительно небольшой генетической программы. В эволюции использованы многократные повторы генов, модулей генных сетей, генных кластеров и целых геномов. В индивидуальном развитии повторяются некоторые этапы морфогенеза (например, при сегментации, ветвлении дыхательной системы, морфогенезе желез и т. д.), при полиэмбрионии и других типах бесполого размножения – стадии дробления, бластуляции, гастрюляции, и весь процесс бластогенеза. Итерации – эффективный и рациональный способ умножения и последующей дивергенции удачных эволюционных находок, базирующийся на трансляционной симметрии.

Неизбежность преобразований симметрии в ходе развития запрограммирована генетически и эпигенетически. Явление коллинеарности *Нох*-генов – единственный однозначный пример отображения, переноса пространственного порядка расположения генов в пространственно-временной порядок их экспрессии и осевой паттерн зародыша и будущего организма, обычно же отображение генотип-фенотип опосредовано сложной нелинейной сетью взаимодействий генных продуктов, клеток и их систем в процессах развития.

Неизбежная зависимость преобразований симметрии от физических, геометрических и топологических свойств пространства встроена, интегрирована в процессы биологического морфогенеза. Физический и топологический императив лимитирует и направляет биологическое формообразование, которое не может быть независимым от физической и топологической организации нашего пространства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беклемишев В.А.* 1964. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. Т. 1. М. С. 385.
- Вейль Г.* 2003. Симметрия. М.: УРСС. 192 с.
- Гарднер М.* 2007. Этот правый, левый мир. М.: Комкнига. 272 с.
- Джан Р.В.* 2006. Филлотаксис: системное исследование морфогенеза растений. Москва-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований. 464 с.
- Догель В.А.* 1962. Общая паразитология. Л. 464 с.
- Заренков Н.А.* 2009. Биосимметрия. М.: Либроком. 320 с.
- Захаров В.М.* 1987. Асимметрия животных: популяционно-фенетический подход. М.: Наука. 216 с.
- Исаева В.В.* 1994. Клетки в морфогенезе. М.: Наука. 224 с.
- Исаева В.В.* 2005. Синергетика для биологов. Вводный курс. М.: Наука. 158 с.
- Исаева В.В.* 2009. Фрактальные и хаотические паттерны животных // Тр. Зоол. ин-та РАН. Приложение № 1. С. 199–218.
- Исаева В.В., Каретин Ю.А., Чернышев А.В., Шкуратов Д.Ю.* 2004. Фракталы и хаос в биологическом морфогенезе. Владивосток: Дальнаука. 162 с.
- Исаева В.В., Пуцина Е.В., Каретин Ю.А.* 2006. Изменение морфометрических показателей и фрактальной размерности нейронов спинного мозга в онтогенезе симы *Oncorhynchus masou* // Биология моря. Т. 32. С. 125–133.
- Корчагина Н.М., Бакаленко Н.И., Кулакова М.А.* 2010. *Нох*-кластер и эволюция морфогенезов. Онтогенез. Т. 41. № 5. С. 353–363.
- Стьюарт И.* 2007. Какой формы снежинка? Магические числа в природе. М.: Мир книги. 192 с.

- Том Р. 2002. Структурная устойчивость и морфогенез. М.: Логос. 280 с.
- Урманцев Ю.А. 2007. Симметрия природы и природа симметрии. М.: Комкнига. 232 с.
- Шубников А.В. 1960. Симметрия подобия. Крист. Т. 5. № 4. С. 489–496.
- Чернышев А.В., Исаева В.В. 2002. Формирование хаотических паттернов гастро-васкулярной системы медузы *Aurelia aurita* в онтогенезе // Биология моря. Т. 28. С. 377–381.
- Akam M. 1998. Hox genes: from master genes to micromanagers // *Current biol.* V. 24. P. 676–678.
- Andres F., Sarrazin A.F., Peel A.D., Averof M. 2012. A segmentation clock with two-segment periodicity in insects // *Science.* V. 336. P. 338–341.
- Baum B. 2006. Left-right asymmetry: Actin-myosin through the looking glass // *Current biol.* V. 16. P. R502–R504.
- Aulehla A., Pourquié O. 2010. Signaling gradients during paraxial mesoderm development // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2:a000869.
- Belousov L.V. 2012. Self-organization, symmetry and morphomechanics in development of organisms / *Embryology – updates and highlights on classic topics.* Ed. L.A.V. Pereira. InTech: Rijeka. P. 189–210.
- Bouligand Y. 1996. Morphological singularities and macroevolution // *Mem. soc. ital. sci. Natur. mus. civ. stor. natur. Milano.* V. 27. P. 89–94.
- Craig S.F., Slobodkin L.B., Wray G.A., Biermann C.H. 1997. The ‘paradox’ of polyembryony: A review of the cases and a hypothesis for its evolution // *Evol. ecol.* V. 11. P. 127–143.
- Davidson E.H. 2006. *The regulatory genome: Gene regulatory networks in development and evolution.* San Diego: Academic press. 304 p.
- Davies J.A. 2005. *Why a book on branching, and why now?* / Ed. J.A. Davies. *Branching morphogenesis.* New York: Eureka.com and Springer Science+Business Media. P. 1–7.
- Fleury V., Watanabe T., Nguyen T.-H. et al. 2005. Physical mechanisms of branching morphogenesis in animals: From viscous fingering to cartilage rings branching morphogenesis / Ed. J.A. Davies. New York: Eureka.com and Springer Science+Business Media. P. 202–234.
- Fusco G. 2005. Trunk segment numbers and sequential segmentation in myriapods // *Evol. devel.* V. 7. P. 608–617.
- Gilbert S.F. 2006. *Developmental biology.* Sunderland: Sinauer ass. inc. uubl. 751 p.
- Goldstein B., Hird S.N. 1996. Specification of the anteroposterior axis in *Caenorhabditis elegans* // *Development.* V. 122. P. 1467–1474.
- Gould S.J. 2002. *The structure of evolutionary theory.* Cambridge, USA: Harvard univ. press. 1433 p.
- Hall B.K. 2000. The neural crest as a fourth germ layer and vertebrates a quadroblastic not triploblastic // *Evol. Develop.* V. 2. P. 3–5.

- Hirokawa N., Tanaka Y., Okada Y.* 2009. Left-right determination: Involvement of molecular motor KIF3, cilia, and nodal flow // *Cold spring harb. perspect. biol.* V. 1. a000802.
- Holland P.W.H.* 2001. Beyond the Hox: how widespread is homeobox gene clustering? // *J. anat.* V. 199. P. 13–23.
- Isaeva V.V., Kasyanov N.V., Presnov E.V.* 2008. *Analysis situs* of spatial-temporal architecture in biological morphogenesis / *Progress in mathematical biology research*. Ed. J.T. Kelly. N.-Y.: Nov. sci. publ. P. 141–189.
- Isaeva V.V., Kasyanov N.V., Presnov E.V.* 2012. Topological singularities and symmetry breaking in development // *BioSystems*. V. 109. P. 280–298.
- Isaeva V.V., Presnov E.V., Chernyshev A.V.* 2006. Topological patterns in metazoan evolution and development // *Bull. math. biol.* V. 68. P. 2053–2067.
- Johnson M.N., Maro B.A.* 1985. A dissection of the mechanisms generating and stabilizing polarity in mouse 8- and 16-cell blastomeres: the role of cytoskeletal elements // *J. embryol. exp. morphol.* V. 90. P. 311–334.
- Kirschner M.W., Gerhart J.C.* 2005. *The plausibility of life*. New Haven and London: Yale univ. press. 314 p.
- Kirschner M., Newport J., Gerhart J.* 1985. The timing of early developmental events in *Xenopus* // *Trends genet.* V. 1. P. 41–47.
- Kyozuka K.* 1993. The mechanism of sperm penetration in starfish // *Bull. mar. biol. stn. Asamushi, Tohoku univ.* V. 19. P. 1–15.
- Levine M., Davidson E.H.* 2005. Gene regulatory networks for development // *Proc. nat. acad. sci.* V. 102. P. 4936–4942.
- Lewis E.B.* 1978. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila* // *Nature*. V. 276. P. 565–570.
- Lewis J., Yanisch A., Holder M.* 2009. Notch signaling, the segmentation clock, and the patterning of vertebrate somites // *J. biol.* V. 8. P. 44.
- Li R., Bowerman B.* 2010. Symmetry breaking in biology // *Cold spring harb. perspect. biol.* V. 2. a003475.
- Mandelbrot B.B.* 1983. *The fractal geometry of nature*. N.-Y.: Freeman. 468 p.
- Manuel M.* 2009. Early evolution of symmetry and polarity in metazoan body plans // *C. r. biol.* V. 332. P. 184–209.
- Metzger R.J., Krasnow M.A.* 1999. Genetic control of branching morphogenesis // *Science*. V. 284. P. 1635–1639.
- Minelli A.* 2003. *The development of animal form. Ontogeny, morphology, and evolution*. Cambridge univ. press: Cambridge e a.
- Nuccitelli R.* 1984. The involvement of transcellular ion currents and electric fields in pattern formation / *Pattern formation. A primer in developmental biology*. Eds G.M. Malacinski, S.V. Bryant. London e a.: MacMillan. P. 23–46.
- Nüsslein-Volhard C.* 1991. Determination of the embryonic axes of *Drosophila* // *Development. Suppl.* 1. P. 1–10.

- Oates A.C., Morelli L.G., Ares S. 2012. Patterning embryos with oscillations: structure, function and dynamics of the vertebrate segmentation clock // *Development*. V. 139. P. 625–639.
- Presnov E., Isaeva V., Kasyanov N. 2010. Topological determination of early morphogenesis in Metazoa // *Theor. biosci.* V. 129. P. 259–270.
- Pueyo J I., Lanfear R., Couso J.P. 2008. Ancestral Notch-mediated segmentation revealed in the cockroach *Periplaneta Americana* // *Proc. nat. acad. sci. USA*. V. 105. P. 16614–16619.
- Raff R.A., Raff E.C. 2009. Evolution in the light of embryos: seeking the origins of novelties in ontogeny / Form and function in developmental evolution. Eds M.D. Laubichler, J. Maienschein. Cambridge e a.: Cambridge univ. press. P. 83–111.
- Raff R.A., Sly B.J. 2000. Modularity and dissociation in the evolution of gene expression territories in development // *Evol. devel.* V. 2. P. 102–113.
- Rasskin-Gutman D., Izpisua-Belmonte J.C. 2004. Theoretical morphology of developmental asymmetries // *BioEssays*. V. 26. P. 405–412.
- Rosen J. 2008. *Symmetry Rules*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Sawada T. 1988. The mechanism of ooplasmic segregation in the ascidian egg // *Zool. sci.* V. 5. P. 667–675.
- Schier A.F. 2009. Nodal morphogens // *Cold spring harb. perspect. biol.* 1:a003459
- Scholtz G. 2008. On comparisons and causes in evolutionary developmental biology / Evolving pathways. Key themes in evolutionary developmental biology. Eds A. Minelli, G. Fusco. Cambridge e a.: Cambridge univ. press. P. 144–159.
- Shapiro B.M., Schackman R.W., Gabel C.A. 1981. Molecular approaches to the study of fertilization // *Ann. rev. biochem.* V. 50. P. 815–843.
- Shinohara K., Kawasumi A., Takamatsu A. et al. 2012. Two rotating cilia in the node cavity are sufficient to break left-right symmetry in the mouse embryo // *Nat. commun.* V. 3. P. 622.
- Wagner G.P., Mezey J., Calabretta R. 2005. Natural selection and the origin of modules / Modularity: Understanding the development and evolution of natural complex systems. Eds W. Callebaut, D. Rasskin-Gutman. The Vienna series in theoretical biology. London: MIT press. P. 33–50.
- Warburton D., Schwarz M., Tefft D. et al. 2000. The molecular basis of lung morphogenesis // *Mech. devel.* V. 92. P. 55–81.
- Weibel E.R. 1991. Fractal geometry – a design principle for living organisms // *Amer. j. physiol.* V. 261 P. 361–369.
- Wilkins A.S. 2002. *The evolution of developmental pathways*. Sunderland, USA: Sinauer.
- Winther R.G. 2005. Evolutionary developmental biology meets levels of selection: Modular integration or competition, or both? / Modularity: understanding the development and evolution of natural complex systems. Eds W. Callebaut, D. Rasskin-Gutman. The Vienna Ser. in theoretical biology. London: MIT press. P. 61–90.

SYMMETRY TRANSFORMATIONS IN THE ONTOGENY AND EVOLUTION

© 2013 V.V. Isaeva

Symmetry transformations are fundamental phenomena in the development and evolution of multicellular animals. Symmetry transformations at the cellular level during ovogenesis and early development determine basic axis of the future organism, whereas the scale of the transformation of symmetry is reduced in the further development. Large-scale symmetry (symmetry of similarity) in biological morphogenesis appears addition to these classical forms of symmetry: the rotational (radial), mirror (bilateral) and portable (translational). The chaos is growing in the process of fractal morphogenesis and other demonstrations of fluctuating asymmetry. Biological symmetry and other variants of morphofunctional iterations – is an effective way of morphogenesis using iteration of genetic programs.