ОНТОГЕНЕЗ, 2023, том 54, № 4, с. 266–280

ИСТОРИЯ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

УДК 576.7

РОЖДЕНИЕ МОРФОМЕХАНИКИ

© 2023 г. А. С. Ермаков[a, b, c, *]

[a] *Московский государственный университет, биологический факультет, кафедра эмбриологии, Ленинские Горы, 1/12, Москва, 119991 Россия*

[b] *Институт биологии развития РАН, Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия*

[c] *Институт биоинженерии им. К.Г. Скрябина, Группа РНК-эпигенетики и механизмов геномной стабильности, Пр. 60-летия Октября, 7/1, Москва, 117312 Россия*

**e-mail: ermakov99@mail.ru*

Поступила в редакцию 19.01.2023 г.
После доработки 02.07.2023 г.
Принята к публикации 06.07.2023 г.

В начале 1970-х в СССР Л.В. Белоусов и его коллеги выдвигают гипотезу о возможной роли механических сил и напряжений в организации развивающихся живых систем. Авторы открыли стадиоспецифические паттерны механических напряжений в эмбриональном развитии амфибий и показали в дальнейшем, что механические напряжения необходимы для организации морфогенеза и клеточных дифференцировок. В результате многолетней работы коллектива эмбриологов под руководством Л.В. Белоусова рождается новая междисциплинарная наука на стыке биологи развития и механики – морфомеханика. В XXI в. происходит активное изучение механизмов механозависимой экспрессии генов, клеточной и ядерной механотрансдукции. Идея об организующей роли механических сил и напряжений в живых системах продолжает быть актуальной.

Ключевые слова: морфогенез, клеточная дифференцировка, морфомеханика, механобиология, интегральность развития, биология развития

DOI: 10.31857/S0475145023040031, **EDN:** NCWMFI

ВВЕДЕНИЕ

В ходе индивидуального развития живых организмов выстраивается трехмерный план строения, происходит согласование множества биологических и биохимических процессов на разных уровнях организации, – от молекул до макроморфологии. Еще в конце XIX в. были открыты эмбриональные регуляции: показано, что живые организмы способны к существенной корректировке нарушений, возникающих в ходе развития и что судьба части зародыша зависит от ее позиции в целом (см. Белоусов, 2005).

В начале XX в. русский биолог Александр Гаврилович Гурвич выдвинул идею поля (морфогенетического или биологического поля) как организующего принципа, определяющего на надклеточном уровне судьбу клеток (Gurwitsch, 1912; см. также Beloussov, 1997, 2015). Эта идея повлияла на развитие теоретической биологии XX в.; следует отметить, однако, что, несмотря, на глубоко проработанные абстрактные построения, Гурвич не смог объяснить конкретные физические механизмы “морфогенетического поля”.

В XX в. появляются научные теории, делающие упор на объяснение механизмов интегральности развития живых организмов. Среди конкретных физических факторов, лежащих в основе таких механизмов, рассматриваются механические силы и напряжения, действующие на живые ткани. Одна из научных школ данного направления появилась в СССР в 1970-е годы, ее возникновение связано с именем профессора МГУ Льва Владимировича Белоусова, на формирование взглядов которого, в свою очередь, повлиял Александр Гаврилович Гурвич.

Целью данной статьи является анализ экспериментальных и теоретических достижений этого междисциплинарного научного направления, которое сам Л.В. Белоусов позднее назвал “морфомеханикой” (Beloussov, Grabovsky, 2006). Приоритетное внимание будет уделено рассмотрению раннего период (1970–1990-е годы) развития этого направления.

МЕХАНИКА ЖИВОГО И ИНТЕГРАЛЬНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО МОРФОГЕНЕЗА

В 1970-е и 1980-е появляются работы, в которых механические силы и напряжения рассматриваются как интегрирующие факторы биологического морфогенеза. Немецкий анатом Блешмидт описал

структуры механических напряжений в развитии человека и выдвинул предположение о том, что подобные структуры встречаются в развитии других животных и даже растений и могут влиять на это развитие (Blechschmidth, Gasser, 1978).

В те же годы американским ученым Альбертом Харрисом и его коллегами была показана ведущая роль механических напряжений в самоорганизации клеток в культуре. Исследователи изучали механику клеточных движений на разных эластических субстратах, таких как латекс и коллаген (Harris, 1973; Harris et al., 1980; Harris et al., 1981). Было показано, что при высевании гомогенной клеточной культуры на эластичном субстрате происходило формирование регулярных клеточных кластеров за счет того, что клетки создавали определенные паттерны напряжения субстрата, на котором они росли (Harris et al., 1984; Beloussov, 2012). Это пример реальной самоорганизации живой системы на основе механических напряжений: клетки объединяются в кластеры на микроуровне, а порождаемое клетками натяжение субстрата выступает в роли дальнодействующих организующих факторов.

Независимо от Блешмидта и Харриса, в начале 1970-х в США возникает интегральное учение о самоорганизации живого на основе Теории Тенсегрити (от английского tensegrity, tensional integrity, то есть напряженная интегральность) – системе взглядов, описывающих самонапряженные конструкции, связанной с именем американского инженера и мыслителя-энциклопедиста Р.Б. Фулера. Самонапряженными считают такие конструкции, которые имеют стабильную форму за счет постоянного стягивания элементов (а не за счет сдавливания, как большинство архитектурных конструкций). В 1970-х идеи самонапряженности проникают в биологию благодаря американскому ученому Дональду Ингберу, это научное направление получило название “Био-Тенсегрити”.

С точки зрения теории Био-Тенсегрити, цитоскелет механически сбалансирован. Силы натяжения в этой модели порождаются цитоскелетными микрофиламентами и промежуточными филаментами, они приложены к упругим структурам, таким как микротрубочки и элементы внеклеточного матрикса (Ingber, 2003a; Ingber, 2003b). Силы сбалансированы, и клетка имеет стабильную форму.

Принципы самонапряженности можно применить не только к отдельно взятой клетке, но и к разным уровням организации живого, как субклеточному, так и надклеточному. Так, в молекулах белков и ДНК относительно жесткие участки сочетаются с более гибкими и растяжимыми, так что структура биологических молекул может стабилизироваться по принципам Тенсегрити. С другой стороны, надклеточные тканевые и органные структуры тоже могут быть организованы как самонапряженные конструкции, причем механические напряжения могут передаваться между разными уровнями (см. обзор Ermakov, 2018a).

В эту же эпоху, в начале 1970-х, независимо от достижений западных коллег, самобытная научная школа, сделавшая упор на изучении механических сил и напряжений в регуляции морфогенеза, появилась в СССР. Рождение нового научного направления связано с именем профессора кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ Льва Владимировича Белоусова.

ОТКРЫТИЕ ПАССИВНЫХ И АКТИВНЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ЗАРОДЫШЕВЫХ ТКАНЕЙ

Научная деятельность Александра Гавриловича Гурвича пришлась на первую половину XX в., жить и творить ему пришлось в очень сложную эпоху (Beloussov, 1997). В 1948 г., в результате конфликта с лжеученым Т.Д. Лысенко, он был изгнан с поста директора Института экспериментальной медицины и до конца жизни (1954) не занимал официальных позиций, но организовал лабораторию дома и продолжал заниматься наукой (Beloussov, 1997). Внук А.Г. Гурвича (сын его дочери Натальи) Лев Владимирович Белоусов был одним из последних его учеников, и интерес к проблеме целостности живых систем он пронес через всю свою жизнь.

В начале 1970-х, независимо от исследовательских групп, возглавляемых А. Харрисом и Д. Ингбером, Л.В. Белоусов и его ученики Я.Г. Дорфман и В.Г. Черданцев приходят к выводу о том, что механические силы и напряжения играют важную роль в организации морфогенеза в ходе развития животных. Первые публикации в этом направлении (Белоусов и др., 1974; Belousov et al., 1975) были посвящены деформации фрагментов ткани зародышей амфибий.

В 1974 г. в экспериментах на ранних стадиях развития травяной лягушки *Rana temporaria* авторы показали, что эмбриональные ткани способны к деформациям разных типов – быстрых энергонезависимых и медленных, для осуществления которых необходим расход энергии. Авторы вырезали фрагменты эмбриональной покровной и нейральной эктодермы, мезодермы, участков нервной трубки и комбинированных эктомезодермальных фрагментов на разных стадиях: от средней гаструлы до ранней хвостовой почки (Белоусов и др., 1974).

Большая часть деформаций сводилась к скручиванию фрагмента, в некоторых случаях внутренней поверхность внутрь (их назвали + деформации), в некоторых – внутренней поверхностью наружу (– деформации). Фрагменты оказались способны изменять форму немедленно либо в те-

чение латентного периода в несколько минут, деформации второго типа сопровождались клеточными перестройками. Авторы назвали деформации первого типа пассивными, а деформации второго типа – активными.

Немедленные (пассивные) деформации были присущи всем исследованным фрагментам. В наиболее выраженной форме они наблюдались в эктодермальных складках зародыша, в частности, в субнейральной складке, идущей вдоль тела вентральнее нейрального зачатка. Немедленные деформации не подавлялись действием низкой температуры и цианида калия, то есть являются пассивными релаксациями к формам с меньшей потенциальной энергией. Авторы пришли к выводу, что широкое распространение пассивных деформаций свидетельствует о существовании характерного паттерна механических напряжений в закладках интактного зародыша (Белоусов и др., 1974).

Деформации второй категории происходили медленнее (не менее 1–2 мин), они подавлялись при понижении температуры или добавления цианида. Эти деформации приводили к сглаживанию и активному сокращению общей поверхности фрагмента. В ходе таких деформаций происходили комплексные перестройки клеток, требующие затрат энергии. Такого рода деформации авторы назвали активными (Белоусов и др., 1974). Позже было показано, что активные деформации подавляются действием цитохалазина В, а пассивные – не подавляется (Belousov et al., 1975). Эти данные позволили авторам высказать предположение о том, что пассивные деформации связаны с релаксацией предсуществующих в тканях механических напряжений и движений, а активные – с работой активных механохимических систем клеток (Belousov et al., 1975; Belousov et al., 1976).

ПАТТЕРНЫ МЕХАНИЧЕСКИХ НАПРЯЖЕНИЙ В РАЗВИТИИ

Авторы сосредоточились на изучении типов пассивных деформаций, что позволило им построить карты паттернов механических напряжений в развитии амфибий (Belousov et al., 1976). Эксперименты проводили на зародышах травяной лягушки *Rana temporaria*. Авторы вырезали фрагменты эмбриональных тканей на стадиях поздней бластулы, средней и поздней гаструлы, ранней нейрулы и ранней хвостовой почки, а также проводили сепаровки культивируемых эксплантатов. Изучали деформации фрагментов, их гистологическое строение и изменения формы клеток при деформациях (Белоусов и др., 1974. Оказалось, что на каждой стадии развития зародыши обладают характерным полем напряжений, которое может быть представлено в виде карты (Белоусов и др, 1974; Belousov et al., 1976; Belousov, 1978). При построении карт перестроек архитектуры напряжений авторы выяснили, что пассивные деформации могут быть сведены к нескольким типам (рис. 1, Belousov et al., 1976; см. также Ermakov, 2018b):

1. Сокращение поверхности фрагмента без изгиба означает, что обе поверхности фрагмента в одинаковой степени эластично растянуты (рис. 1а).

2. Изгиб фрагмента без сокращения боковых стенок клеток свидетельствует о преимущественном эластичном сокращении одной из поверхностей (рис. 1в).

3. Сильный изгиб фрагмента с сокращением боковых стенок, вплоть до округления клеток, говорит о том, что до операции были растянуты и внешние и боковые клеточные стенки (рис. 1с).

4. Рассечение двуслойного фрагмента приводит к расхождению его краев (рис 1D1), а изоляция участка слоя – к его складыванию (рис. 1D2). В этих случаях сокращаются растянутые клетки в основании складки. Наряду с натяжением внешней и внутренней поверхностей фрагмента имеются линии натяжения, идущие по боковым стенкам растянутой клетки (клеток) и пересекающие клеточный пласт.

5. Резкий (-) изгиб, локализованный на границе механического разделения (сепаровки) тканей, но без определенной прелокализации в интактном зародыше (рис. 1е).

6. (-) складывание (рис. 1F1) и (-) скручивание (рис. 1F2) отсепарованной зоны, при которых происходит симметризация исходно скошенных клеток, указывают на неравномерное растяжение как внешней, так и внутренней поверхностей и на эластичное растяжение боковых клеточных стенок.

Все упомянутые деформации указывают на растяжение по крайней мере одной из поверхностей пласта, а деформации из пунктов 3, 4 и 6 указывают еще на наличие поверхностей натяжения, пересекающих клеточные пласты.

Авторы назвали такие линии натяжений кросслинями. На гистологическом уровне они обычно соответствуют плотным тяжам сцепленных растянутых клеток. Сравнивая паттерны кросс-линий с ходом нормального морфогенеза, авторы выявили морфогенетическое значение кросс-линий (Belousov et al., 1976):

1) В областях наиболее плотного расположения они соответствуют путям активной миграции клеток.

2) Узкие сквозные кросс-линии намечают границы закладок.

Рассечение эмбриональных тканей кросс-линиями натяжений является основным средством морфологической дифференцировки зародышей амфибий. Каждая последующая топологическая

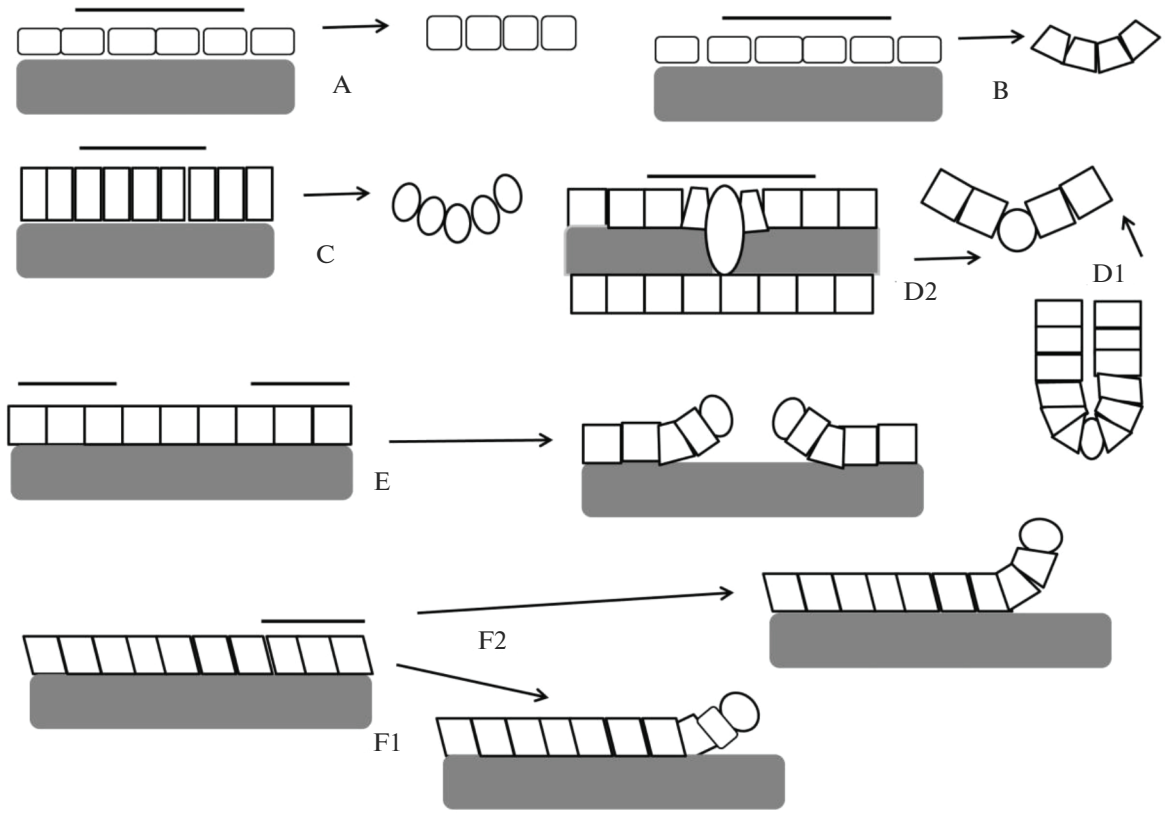

Рис. 1. Различные типы деформаций отсепарованных пластов эмбриональных тканей. Сокращение поверхности фрагмента без изгиба (A). Изгиб фрагмента без сокращения боковых стенок клеток свидетельствует о преимущественном эластичном сокращении одной из поверхностей (B). Сильный изгиб фрагмента с сокращением боковых стенок, вплоть до округления клеток (C). Рассечение двуслойного фрагмента приводит к расхождению его краев (D1), а изоляция участка слоя – к его складыванию (D2). Резкий (-) изгиб, локализованный по границе сепаровки (рис. 1e). (-) складывание (1F1) и (-) скручивание (1F2) отсепарованной зоны, при которых происходит симметризация исходно скошенных клеток. Оригинальный источник: Belousov et al., 1976. Данная модификация рисунков по: Ermakov, 2018b.

трансформация подготавливается всем ходом предыдущего морфогенеза. При этом имеются определенные правила (Belousov et al., 1976).

3) Вновь возникающие кросс-линии ориентируются по направлению максимального растяжения поверхности зародыша, обусловленного предшествующими морфогенетическими процессами.

4) возникающие кросс-линии стремятся соединиться друг с другом или выйти на поверхность, и, таким образом, стать замкнутыми.

Например, клеточные движения при гаструляции, ориентированные кранио-каудально, растягивают дорсальную поверхность зародыша и вызывают скосы боковых стенок близких к бластопору клеток. Именно параллельно направлению растяжения зародыша располагаются сагиттальная, парасагиттальная и субнейральные кросс-линии, впоследствии образующие единые замкнутые поверхности.

В ходе развития осевых органов серии кросс-линий формируют сплошные поверхности (Belousov, 1978). Более детальные микроскопические исследования позволили сделать вывод, что рост кросс-линий представляет собой движение по эмбриональной ткани волны возрастания поверхностей межклеточных контактов вдоль некоторого направления (волны контактной поляризации, увеличения поверхностей контактов между клетками) (Belousov, 1978). Зарождающиеся в эмбриональных тканях кросс-линии имеют сначала неопределенную форму, как бы находясь в состоянии поиска; формирование закономерного рисунка натяжения связано с образованием сквозных, выходящих на поверхность кросс-линий и их интеграцией в кросс-плоскости. Закладка кросс-линий напряжений определяется предшествующими процессами, а сама, в свою очередь, детерминирует локализацию и направление последующих активных миграций клеток (Belousov et al., 1976; Belousov, 1978). Возможность новой волны контактной

поляризации зависит от внутренних свойств тканей, определяемых, в частности, происхождением индукционных процессов (Belousov, 1978). В работе 1978 года показано, что первичный индуктор вызывает формирование полос поляризованных клеток в вентральной эктодерме ранней гаструлы амфибий (Белоусов, 1978). Автор сращивал фрагменты вентральной эктодермы стадии ранней гаструлы *Rana temporaria* с фрагментами либо хордомезодермы, либо наружных слоев энтодермы от эмбрионов тех же стадий и показал, что в именно в первом случае (то есть в том случае, когда происходит нейральная индукция) в энтодермальной части экспериментальных зародышей развивались линии поляризованных клеток (Белоусов, 1978). В описанных выше экспериментах авторы выявили специфичные для каждой исследованной стадии развития паттерны механических напряжений, а это позволяет говорить, что эти паттерны сменяют друг друга в ходе развития зародыша (Belousov et al., 1976; Belousov, 1978).

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РОЛИ МЕХАНИЧЕСКИХ НАПРЯЖЕНИЙ КАК ФАКТОРОВ ИНТЕГРАЛЬНОСТИ МОРФОГЕНЕЗА

Работы, проведенные в последующие годы, показали, что механические напряжения регулируют как морфогенетические движения, так и клеточные дифференцировки, а нарушение паттернов механических напряжений приводит к серьезным нарушениям развития (Beloussov et al., 1990; Ermakov, Belousov, 1998; см. также Beloussov, 2012; Ermakov, 2018b). В конце 1970-х и первой половине 1980-х происходит теоретическое переосмысление паттернов механических напряжений как факторов интеграции морфогенеза, важным шагом в этом направлении было сотрудничество с математиком Б.Н. Белинцевым, которое положило начало математическому моделированию механических аспектов биологического морфогенеза (Belintsev et al., 1985, Belintsev et al., 1987).

Одно из наиболее фундаментальных событий в морфогенезе – формирование доменов морфологически поляризованных клеток. Удачным результатом сотрудничества с Белинцевым было создание модели эпителиальных морфогенезов, объясняющая разбиение пласта клеток на домены с помощью механических напряжений. Модель построена на основе явления, открытого Л.В. Белоусовым, В.Г. Чеданцевым и Н.Н. Лучинской – активных деформаций эмбриональной ткани, связанных с удлинением клеток и увеличениям площади их латеральных контактных поверхностей (контактная поляризацией клеток) (Cherdantsev, 1977; Luchinskaia, Belousov, 1977; Belousov, Chernavskiĭ, 1977).

В основу модели легло несколько фундаментальных положений, к тому времени уже экспериментально подтвержденных:

1. Компетенция к контактной поляризации возникает на определенных стадиях развития у большинства клеток.

2. Контактная поляризация является кооперативным процессом: поляризованные клетки расположены группами. Процесс распространяется фронтом от уже поляризованных клеток к еще не поляризованным.

3. Процесс поляризации можно рассматривать как процесс перехода из одного устойчивого состояния в другое через неустойчивое.

4. Волна контактной поляризации может распространяться вдоль направления поляризации отдельных клеток, поперек этого направления или под углом к этому направлению.

5. Распространение волны контактной поляризации порождает механические напряжения за счет того, что поляризованные клетки растягивают еще не поляризованные клетки.

Модель предполагает, что имеется система локального контроля (контактные взаимодействия клеток и перестройки цитоскелета) и система глобального контроля (упругие механические напряжения). Если в исходном состоянии упругих напряжений в пласте нет, клетки обладают компетенцией к поляризации. Если уровень натяжения, действующий на не растянутые клеток пласта, превышает пороговый уровень, контактная поляризация подавляется. Анализ модели показал, что, если локальное возмущение запускает поляризацию в пласте, то в результате происходит разбиение пласта на два домена – поляризованных и неполяризованных клеток (рис. 2). При этом соотношение размеров поляризованного и неполяризованного доменов не зависит от общего размера системы. Таким образом, введение в модель упругих напряжений как факторов глобальной регуляции, позволяет объяснить явление эмбриональной регуляции.

Из модели эпителиальных морфогенезов Белинцева (Belintsev et al., 1987) следует, что пласт эктодермы разбивается на два домена при достижении определенного уровня натяжений в неполяризованной части пласта. Расширение домена поляризованных клеток можно ожидать в результате релаксации механических напряжений: в случае падения напряженности пласта ниже определенного уровня контактная поляризация может захватить большее число клеток.

Предсказания данной модели согласуются с данными, полученным в ходе экспериментов по релаксации механических напряжений на стадии ранней гаструлы шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* (Beloussov et al., 1990). Релаксацию паттерна напряжений авторы производили с помощью вер-

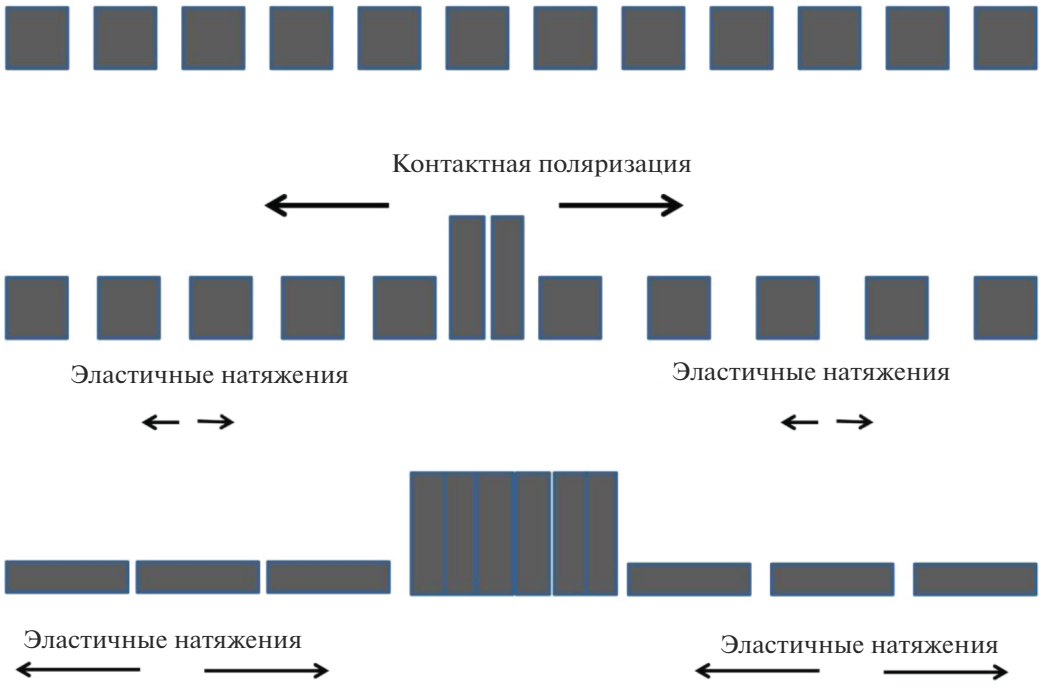

Рис. 2. Модель эпителиальных морфогенезов Белинцева. Принимается, что сначала нет эластических напряжений в клеточном пласте, который состоит из одинаковых клеток (вверху). Небольшое локальное возмущение запускает процесс клеточной контактной поляризации в пласте (в середине). Волна контактной поляризации распространяется по пласту. Клетки, вступившие в контактную поляризацию, сильно меняют свои пропорции, за счет этого возрастают эластические механические натяжения областей пласта, еще не вовлеченных в процесс контактной поляризации. Механические натяжения подавляют волну контактной поляризации в этих областях. В результате этого процесса, клеточный пласт разделяется на два домена – поляризованных и неполяризованных клеток (внизу). Оригинальный источник: Belintsev et al., 1985, 1987. Данная модификация рисунков по: Ermakov, 2018b.

тикального разреза вегетативного полушария, в разрез вращивали клин эмбриональной ткани из вентрального полушария другого зародыша. Такая операция приводила к релаксации напряжений в эктодерме, клин из вентральной ткани препятствует быстрому восстановлению паттерна механических напряжений.

В ходе гаструляции амфибий происходит разбиение эктодермы на домен сильно поляризованных клеток, из которых разовьется нервная ткань и домен неполяризованных клеток, из которых разовьется покровная эктодерма. Авторы показали, что в экспериментальных “релаксированных” эмбрионах область поляризованных клеток распространялась более вентрально и латерально, чем в контроле, занимала большую площадь, кроме того, эта область была очень нерегулярной.

Разбиение эктодермы на домен поляризованных и неполяризованных клеток можно интерпретировать как механизм детерминации судьбы участка эктодермы к развитию в нервную ткань (домен поляризованных клеток) или в покровы тела. В случае расширения домена поляризованных клеток логично ожидать увеличения объема нервной ткани в зародышах по сравнению с контролем, и морфометрические данные это подтверждают. В исследовании было показано, что на более поздних стадиях (через 2 дня после операции) наблюдалось достоверное возрастание общего объема нервной ткани у экспериментальных “релаксированных” эмбрионов по сравнению с нормальными (Beloussov et al., 1990).

Релаксация механических напряжений на стадии бластулы приводит к еще более драматическим последствиям (Ermakov, Belousov, 1998). Релаксацию кольцевых напряжений у зародышей шпорцевой лягушки на стадии поздней бластулы осуществляли с помощью разреза вегетативного полушария. Кратковременным эффектом такой операции было исчезновение бластоцеля, перемешивание клеток и увеличение числа слоев крыши бластоцеля. Затем на поверхности зародышей возникали впадины и хоботообразные выросты, нарушалось нормальное развитие зародышей (Ermakov, Belousov, 1998). Часть зародышей инкубировалась в течение 2 сут, после чего проводилось морфометрическое изучение зачатков осевых органов у экспериментальных, “релаксированных” и нор-

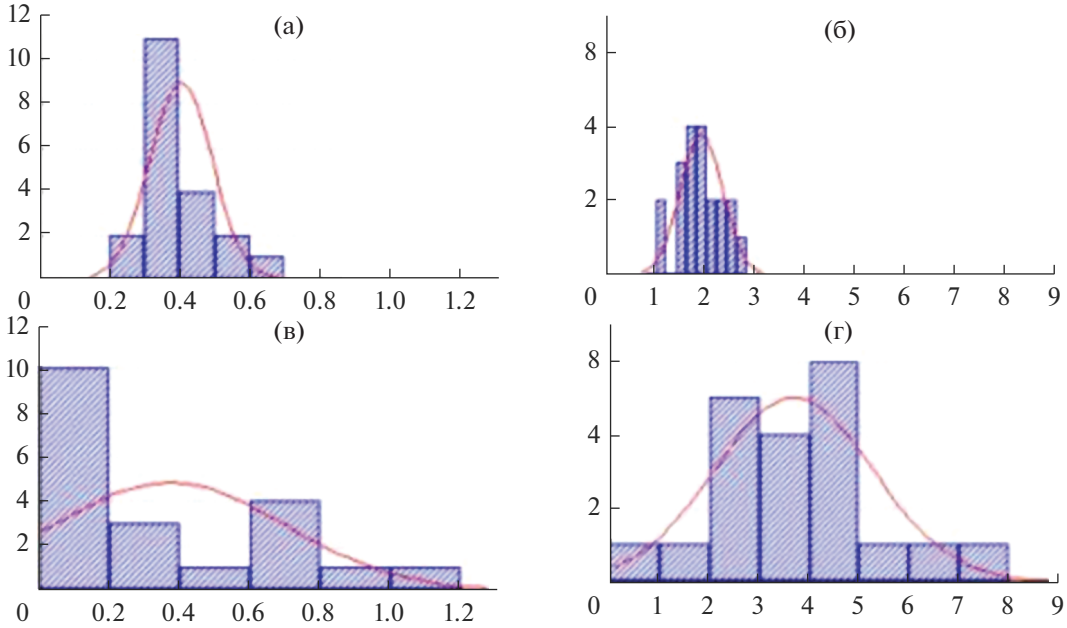

Рис. 3. Диаграммы распределения объемов закладок хорды и нервной ткани у нормальных зародышей *X. laevis* и зародышей после релаксации механических напряжений. Распределение объемов зачатков хорды (а) и зачатка нервной ткани (б) у нормальных эмбрионов шпорцевой лягушки *X. laevis* на стадии хвостовой почки в сравнении с распределением объемов зачатков ходы и нервной ткани у эмбрионов после операции по релаксации механических напряжений (в и г соответственно). Для каждой диаграммы использованы данные по 20 образцам. Горизонтальная ось: объемы, условные единицы; вертикальная ось: число случаев. В случае "релаксированных" зародышей заметно возрастает изменчивость объемов зачатков. Оригинальный источник: Ermakov, Beloussov, 1998. Данная модификация рисунков по: Luchinskaia et al., 2018.

мальных зародышей. Среднее значение объема хорды не изменялось у "релаксированных" зародышей (рис. 3в) по сравнению с контролем (рис. 3а), но разброс значений увеличивался. Средний объем нейральной закладки у релаксированных зародышей (рис. 3г) существенно превышает этот показатель у нормальных (рис. 3б), что хорошо согласуется с моделью эпителиальных морфогенезов Белинцева (Belintsev et al. 1985; Belintsev et al., 1987). Большой интерес представляет факт высокой вариабельности как объемов зачатков хорды, сомитов, нервной ткани, так и их соотношений в случаях экспериментальных "релаксированных" эмбрионов. На основании анализа морфометрических данных была высказана гипотеза о том, что паттерны механических напряжений можно рассматривать как систему, ограничивающую вариабельности дифференцировочных потенций клеток (Ermakov, Belousov, 1998). Аналогичными по замыслу можно считать более современные работы, посвященные изучению дифференцировочные потенции мезенхимных стволовых клеток в зависимости от механических свойств субстрата (например, Engler et al., 2006). В данной работе строго заданные параметры жесткости субстрата приводили к ограничению типов получаемых дифференцировок. Однако, сравнивать результаты этой работы с результатами исследований и гипотезами Л.В. Белоусова напряжено сложно, так как он говорил не просто о количественном значении одного из механических параметров, а о паттернах механических напряжений.

Вернемся к экспериментам Л.В. Белоусова по релаксации механических напряжений. Часть "релаксированных" зародышей культивировали в течение нескольких часов после операции в гипотоническом растворе, а затем переносили в изотонический раствор, у большинства зародышей после такой обработки происходила нормализация развития (Ermakov, Belousov, 1998). Видимо, кратковременное культивирование в гипотоническом растворе приводит к быстрому восстановлению паттерна механических напряжений. Нормализация развития "релаксированных" зародышей происходит также в случае растягивания их на стеклянных иглах (Beloussov, Ermakov, 2001).

Как примирить это факты с утверждением, что морфология будущего зародыша детерминируется еще на стадии зиготы в связи с поворотом оплодотворения (Gerhart et al., 1988)? Ответ может быть таковым: для реализации детерминированности, установленной на стадии зиготы, необходимо сохранения возникшего паттерна механических напряжений хотя бы до стадии гаструлы. Даже кратковременное нарушение этого паттерна приводит к аномалиям развития.

ОРГАНИЗУЮЩАЯ РОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ НАПРЯЖЕНИЙ В ОРИЕНТАЦИИ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ

А можно ли не ослабить, а, напротив, искусственно усилить уровень механической напряженности в участке эмбриональной ткани? В исследовании организующей роли механических напряжений в ориентации морфогенетических движений аксиализации Лакирев и соавторы (Lakirev et al., 1988) использовали остроумно сконструированную камеру, с помощью которой они могли растягивать полоску латекса. Участки маргинальной зоны ранней гаструлы шпорцевой лягушки прикрепляли раневой поверхностью на специально обработанный латекс. Такая система позволяла дозированно прилагать механические напряжения извне к фрагменту эмбриональной ткани (маргинальной зоны). Маргинальную область растягивали перпендикулярно анимально-вегетативной оси, то есть перпендикулярно тому, как это происходит в норме. В качестве контроля использовали эксплантаты, которые помещали либо на предварительно растянутый, либо на нерастянутый латекс. Растяжение дорсальной маргинальной зоны в 2 раза приводило к тому, что в эксплантатах развивались хорда и нервная ткань, причем хорда ориентировалась по оси растяжения эксплантата, то есть перпендикулярно тому направлению, как это происходит в нормальном развитии. Изменение времени растяжения от 10 мин до 24 ч практически не влияло на возникающие дифференцировки и их ориентацию. В контрольных эксплантатах, помещенных как на не растянутый, так и на растянутый латекс, вплоть до 24 ч инкубации не обнаруживалось зачатков органов. Такие эксплантаты распадались на отдельные клетки. Минимальное время растяжения для нормального развития самого эксплантата сопоставимо со временем сборки цитоскелетных структур и ассоциированных с ними контактов (Belousov, Luchinskaia, 1983).

В дальнейших исследованиях было показано, что не только дорсальная маргинальная зона, но и фрагменты эмбриональной ткани из других участков эмбриона, таких как вентральная эктодерма и эктодерма крыши, меняют свою форму в ответ на искусственно приложенные механические напряжения (Beloussov, Luchinskaia, 1995; Белоусов и др., 1999). Растяжение фрагментов вентральной эктодермы ранней гаструлы шпорцевой лягушки вызывало активные клеточные перестройки и изменение формы фрагментов, в течение нескольких часов эксплантаты вытягивались в направлении растяжения (Beloussov, Luchinskaia, 1995). Кроме того, искусственно приложенное натяжение влияло на формирование клеточных контактов и выростов клеток. Авторами было подмечено, что на базальной (обращенной к латексу) поверхности эксплантата образуются выросты, вытягивающиеся в направлении растяжения латекса.

В работе 1999 г. Л.В. Белоусов и его коллеги вырезали квадратные фрагменты эктодермы крыши ранней гаструлы (Белоусов и др., 1999). Потом они складывали эти фрагменты складывали внутренними поверхностями друг к другу и ждали их срастания. Затем такие “сэндвичи” растягивали на агарозе с помощью стеклянных игл (Белоусов и др., 1999). В контрольной серии закрепленные с помощью игл на субстрате сэндвичи оставляли нерастянутыми. Авторы обнаружили, что ни изоляция фрагмента ни само по себе введение иглы не приводило к поляризации клеток либо началу их движения. В эксплантатах, подвергаемых растяжению, начинается ориентация клеток в направлении ближайшего источника растягивающей силы: в них запускается волна поляризации клеток, распространяющаяся от источника растяжения (Белоусов и др., 1999). В случае сильного (примерно в 2 раза) растяжения в “сэндвиче” начинаются движения интеркаляции клеток.

На основании этих экспериментов авторы сделали вывод о том, что клетки эктодермы ранней гаструлы амфибий способны улавливать ближайший к ним источник натяжений, активно двигаться в сторону этого источника и передавать эстафету контактным путем на несколько рядов более удаленных клеток (Белоусов и др., 1999). Реакция клеток носит вначале пассивный характер, но в течение 10 мин становится активной, что проявляется в формировании ламеллы с множественными микроворсинками. Затем такие же изменения поведения и морфологии появляются у соседних клеток, более удаленных от источника силы. Авторы ввели новый термин “тензотаксис”, который расшифровывают в названии статьи: “Тензотаксис – коллективное движение эмбриональных клеток вверх по градиентам механических натяжений” (Белоусов и др., 1999). Сейчас этот термин стал общепринятым, а исследования тензотаксиса проводятся, в основном, с использованием клеточных культур (см., например, Lin et al., 2009).

Есть еще один важный аспект, о котором необходимо упомянуть, говоря о работах по изучению эффектов искусственно приложенных напряжений к эксплантатам эмбриональной ткани. Эксперименты по растяжению фрагментов вентральной эктодермы показали, что на клеточном уровне ответ на механическое напряжение направлен на то, чтобы скомпенсировать воздействие, при этом происходила не просто компенсация, но гиперкомпенсация такого воздействия (Beloussov, Luchinskaia, 1995). Если произвести поперечный разрез эксплантатов сразу после растяжения и спустя некоторое время, то по степени расхождения краев раны можно заключить, что

степень механической напряженности спустя некоторого времени существенно снижается (Beloussov, Luchinskaia, 1995). Если бы реакция клеток эксплантата была направлена только на компенсацию приложенного механического напряжения, то его форма вернулась бы к изначальной. Однако, эксплантат не только "сбрасывает" приложенное механическое напряжение, но и активно вытягивается, приобретая гантелевидную форму. В результате извне приложенного механического напряжения фрагмент эмбриональной ткани сначала пассивно растягивается, затем начинаются процессы, не только компенсирующие растяжение, но и ведущие к активному вытяжению эксплантата (Beloussov, Luchinskaia, 1995).

Авторы заключают, что регуляция морфогенетических процессов может базироваться на самоорганизации на основе механически-опосредованных обратных связей между активными процессами, порождающими механические напряжения и пассивными напряжениями тканей; такие обратные связи направлены на восстановление изначальных значений напряжений, однако, этот процесс идет с "некоторым перехлестом" (Beloussov, Luchinskaia, 1995).

ТЕОРИЯ БЕЛОУСОВА–МИТТЕНТАЛЯ

К середине 1990-х, благодаря многолетним исследованиям Л.В. Белоусова и его коллег, становится понятно, что механические силы и напряжения играют важную роль в организации морфогенеза и клеточных дифференцировок (Lakirev et al., 1988; Ermakov, Belousov, 1998; Beloussov et al., 2006; Beloussov, 2008). Механические силы и напряжения, действуя на эмбриональные ткани, вызывают в них пассивные деформации, что, в свою очередь, приводит к активным клеточным перестройкам. В ходе многолетних дискуссий выстраивается концепция, согласно которой эмбриональное развитие можно представить, как серию сменяемых друг друга пассивных деформаций и активных перестроек. Ключевым пунктом этой системы представлений становится предположение о том, что процессы, направленные на восстановление механических напряжений, идут с некоторым перехлестом, проскакивая мимо точки равновесия (гипервосстановление) (Beloussov et al., 2006; Beloussov, 2008; Beloussov, 2012). Сам Лев Владимирович Белоусов считал, что решающую роль в становлении гипотезы о гипервосстановлении механических напряжений сыграли его длительные дискуссии с американским биологом Джеем Миттенталем из Университета Иллинойса во время его стажировки в США в 1992 г. (Белоусов, Миттенталь, 1992). Позднее эта система взглядов получила названии "Гипотезы гипервосстановления механических напряжений" или "Теории Белоусова–Миттенталя". Авторы теории базировались на уже открытых к этому времени положениях:

– механические напряжения влияют на живые ткани;

– живые клетки и ткани могут порождать механические напряжения;

– пассивные и активные напряжения взаимодействуют через живые структуры в ходе развития.

Хорошо известно, что организм, подвергнутый внешнему воздействию, стремится скомпенсировать это воздействие. Авторы предположили, что механическое воздействие вызывает в эмбриональных тканях процессы, направленные на компенсацию этого воздействия. Однако, такого рода изменения не только компенсируют воздействия, но и действуют с перехлестом.

Исходя из этих соображений, было добавлено два важных положения к уже известным:

– порождаемые тканями активные механические напряжения направлены на компенсацию механического воздействия на ткани;

– в ходе развития живые системы могут "проскакивать" через точку равновесия.

Основные положения Теории Белоусова–Миттенталя можно проиллюстрировать на примере гаструляции амфибий (Beloussov et al., 2006; Beloussov, 2008). В ходе этого процесса происходит несколько типов морфогенетических движений (Keller, 1981, 1984). Инвагинация зародышевого материала начинается в дорсальной губе бластопора и продолжается затем через боковые губы и вентральную губу. Процессы эпиболии (радиальной интеркаляции в крыше бластоцеля и латеро-медиальной интеркаляции в материале дорсальной маргинальной зоны и во ввернувшемся материале осевой мезодермы) облегчают процесс инвагинации.

Рассмотрим, каким образом эти движения координируются в сложный морфогенетический процесс, исходя из гипотезы гипервосстановления механических напряжений (Beloussov et al., 2006; Beloussov, 2008).

На стадии бластулы, крыша бластоцеля растягивается благодаря тургорному давлению. Клетки стенок бластоцеля образуют плотные контакты. Транспорт ионов из наружной среды в бластоцель происходит через стенки бластоцеля. На наружной мембране клеток стенок бластоцеля расположены ионные каналы, а на внутренней – ионные насосы для для Na^+ и Cl^-. Это приводит к избытку ионов в бластоцеле, что ведет к нереносу воды в бластоцель и повышению тургорного давления (см. Белоусов, 2005). Крыша бластоцеля подвержена пассивным напряжениям, в этой области зародыша запускаются процессы радиальной интеркаляции, благодаря которым формиру-

ются активные силы, и происходит компенсация пассивных натяжений.

Натяжение крыши бластоцеля компенсируется, однако, процесс радиальной интеркаляции "проскакивает" через точку равновесия и не останавливается. Чрезмерное расширение крыши бластоцеля приводит к пассивному сдавливанию дорсальной маргинальной зоны.

Формируется дорсальная губа бластопора, этот активный процесс компенсирует сжатие дорсальной маргинальной зоны.

Благодаря формированию губы бластопора начинается инвагинация материала зародыша внутрь. Однако, инвагинация происходит слишком сильно, она не только компенсирует процесс пассивного сжатия маргинальной зоны, но делает это с некоторым перехлестом. Возникает пассивное растяжение как маргинальной зоны, так и близлежащей латеральной бластопоральной зоны. Начинаются активные морфогенетические движения в латеральной бластопоральной зоне.

Поскольку дорсальная маргинальная зона испытывает пассивное растяжение, в ней начинаются активные движения латеро-медиальной интеркаляции, дорсальная маргинальная зона активно вытягивается, и это компенсирует пассивное растяжение данной зоны. Однако, активное вытяжение маргинальной зоны происходит с некоторым перехлестом, что приводит к пассивному растяжению ввернувшейся мезодермы и пассивному сжатию прилежащей непосредственно к губе части маргинальной зоны, что способствует подворачиванию новой порции зародышевого материала внутрь зародыша.

Заключительную часть гаструляции можно представить, как чередование процессов латеромедиальной интеркаляции в ввернувшемся и в неввернувшемся пластах и инвагинации. Поскольку ввернувшийся и неввернувшийся пласты сопряжены через внеклеточный матрикс, во ввернувшемся материале формируются пассивное растяжение. Чтобы его компенсировать, во ввернувшемся пласте начинаются клеточные движения латеромедиальной интеркаляции. Активное растяжение ввернувшегося пласта формирует пассивное растяжение неввернувшегося, в котором в свою очередь начинаются движения латеромедиальной интеркаляции и т.д. Параллельно с этим продолжаются движения инвагинации, благодаря которым новый зародышевый материал вворачивается внутрь зародыша.

Примечательно, что, если отсепарировать только что ввернувшийся слой мезодермы на стадии самой ранней гаструлы, то он сокращается, что говорит о том, что данный участок пассивно растянут (Beloussov, 2008). С другой стороны, на более поздней стадии та же самая операция приводит к вытягиванию фрагмента ввернувшегося материала, что свидетельствует об активных силах, ведущих к вытягиванию (Beloussov, 2008). В приведенную выше стройную схему гаструляции амфибий хорошо укладываются экспериментальные данные, такие как формирование хорды в направлении искусственно приложенного натяжения (Lakirev et al., 1988), а также неспособность эмбрионов к нормальному ходу гаструляции в случае описанной выше релаксации напряжений и восстановление такой способности в случае кратковременной инкубации релаксированных зародышей в гипотоническом растворе (Ermakov, Belousov, 1998).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ МЕХАНИЧЕСКИХ СИЛ И НАПРЯЖЕНИЙ В ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ И НАУЧНОЕ НАСЛЕДИЕ ШКОЛЫ Л.В. БЕЛОУСОВА

Упорно работая в течение нескольких десятилетий, профессор Л.В. Белоусов и его ученики создали новую междисциплинарную науку на стыке биологии развития и механики, главной задачей которой является изучение роли механических сил и напряжений в регуляции биологического морфогенеза и клеточных дифференцировок. Поскольку работы в этой области велись с начала 1970-х, более 40 лет, то терминология авторов и даже название новой науки варьировали. Использовались такие термины, как "роль механических напряжений в организации развития", "роль механических сил в организации онтогенеза", "механические силы как интегральные факторы развития", "обратные связи на основе биомеханики", "биомеханика морфогенеза", "цитомеханика развития", морфодинамика. С середины 2000-х все чаще используется термин "морфомеханика" (Beloussov, Grabovsky, 2006).

Середина нулевых как раз совпадает с глубоким переосмыслением принципов гипервосстановления механических напряжений (Теория Белоусова-Миттенталя) и применением этих принципов для объяснения раннего морфогенеза амфибий (Beloussov et al., 2006; Beloussov, Grabovsky, 2006; Beloussov, 2008). Примерно в это же время идеи о возможной роли механических напряжений в регуляции морфогенеза и клеточных дифференцировок начинают активно признавать в странах Запада (Farge, 2003; Keller et al., 2003; Gordon, 2006; Rehfeldt et al, 2007; Davidson et al., 2009).

В настоящее время в литературе распространен термин "механобиология"; им обозначают бурно развивающуюся междисциплинарную дисциплину на стыке биологии, физики, химии, инженерии и медицины, изучающую механические свойства клеток и тканей, участие механических сил и напряжений в развитии живых организмов, процессах клеточных дифференцировок и фор-

мирования тканей, физиологических процессах и процессах развития патологий (Ingber, 2003c; Wang, Thampatty, 2006; Mammoto et al., 2013; Ingber, Di Carlo, 2022). Идея о том, что механические силы и напряжения играют роль в организации живых систем, не вызывает никаких возражений (Farge, 2003; Davidson et al., 2009; Buxboim, Discher, 2010; Eroshkin, Zaraisky, 2017; Martino et al., 2018).

Вероятно, важную роль в принятии новой парадигмы сыграли открытие механозависимой экспрессии генов и расшифровка механизмов клеточной и ядерной механотрансдукции. В начале 2000-х было показано, что экспрессия гена *twist* запускалась в клетках зародышей дрозофилы на ранних стадиях при механическом воздействии на эмбрионы (Farge, 2003). Более того, и в нормальном развитии эмбрионов дрозофилы необходимо сжатие определенных областей зародыша (формирующийся кишечник) для запуска экспрессии гена *twist* (Desprat et al., 2008). Начиная с 2000-х, активно изучаются механизмы клеточной механотрансдукции – процесса, в ходе которого клетка детектирует механические сигналы, конвертируя их в биохимические (Alonso, Goldmann, 2016). Основные механизмы клеточной механотрансдуции – механозависимое открывание ионных каналов и перестройки цитоскелета, стимулируемые через фокальные и межклеточные контакты (Mammoto et al., 2013, Alonso, Goldmann, 2016, Martino et al., 2018). В последнее десятилетие активно изучается механизм механотрансдукции через альтерацию формы клеток, ключевыми участниками которого является регулятор транскрипции YAP1 (YES-associated protein) и транскрипционный ко-активатор TAZ (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) (Aragona et al., 2013; Piccolo et al., 2014).

Ядро испытывает механические воздействия со стороны цитоскелета, которые, в свою очередь, опосредуют механические воздействия на клетку. В настоящее время становится понятно, что механические силы, действующие на клеточные ядра, влияют на экспрессию генов, это явление получило название ядерной механотрансдукции (Petridou et al., 2017; Kirby, Lammerding, 2018). Механические силы могут влиять на ядерный транспорт, транскрипционные факторы, связанные с элементами ядерного скелета, а также непосредственно на структуру хроматина (Wang et al, 2009; Donnaloja et al., 2019; Uhler, Shivashankar, 2017).

Открытие механозависимой экспрессии генов, изучение процессов клеточной и ядерной механотрансдукции показали, что регуляторные механизмы, связанные с механикой клеток и тканей, могут влиять на организацию клеточного ядра и хроматина и, таким образом, – на процессы реализации генетической информации (экспрессии генов). Вырисовывается связь между механизмами механозависимой самоорганизации на уровне целого организма и уровнем молекулярных процессов в живых системах. Если подходить к “морфомеханике” как к учению о регулирующей роли механических сил и напряжений в организации судьбы клеток и тканей развивающихся организмов, то в этом смысле идеи Льва Владимировича Белоусова и его учеников, несомненно, получили признание в науке XXI в.

Более сложным будет ответ на вопрос о том, в какой степени достижения современной механобиологии опираются на работы Белоусова и его учеников и в какой – возникли независимо от школы “морфомеханики”. Ссылки на работы школы Л.В. Белоусова встречаются в публикациях ведущих мировых ученых, в том числе в монографиях и учебниках. Как правило, однако, при этом рассматриваются проблемы организации конкретных морфогенетических процессов, без обсуждения довольно стройной теоретической системы взглядов Л.В. Белоусова об общих принципах самоорганизации живых систем на основе взаимосвязи механических и клеточных процессов.

В коллективной монографии “Evolutionary Developmental Biology” из серии Reference Guide авторитетного издательства Springer под редакцией Laura Nuño de la Rosa и Gerd B. Müller (Nuno de la Rosa, Müller, 2021), посвященной актуальным проблемам эволюционной биологии развития, упоминается работа Льва Владимировича Белоусова и его Коллеги Владимира Мещерякова, (Meshcheryakov, Beloussov, 1975; Brun-Usan, Salazar-Ciudad, 2021) в которой рассматриваются механизмы организацией спирального дробления у брюхоногих моллюсков. В другой части этой книги (Burke, 2021) ссылаются на публикацию Наумиди и Белоусова 1977 года (Naumidi, Belousov, 1977), в которой показана сократимость параксиальной мезодермы у птиц и обсуждается возможная роль механических сил и напряжений в ходе метаморфизации сомитной мезодермы у позвоночных. Автор (Burke, 2020) осознает фундаментальность обозначенной Белоусовым проблемы взаимодействия генетически закодированной информации и механозависимой самоорганизации живых систем на надклеточном уровне, однако, не погружается глубоко в обсуждение этого вопроса, ограничившись признанием того факта, что генетическая подоплека механических свойств клеток и тканей пока еще плохо понимаема.

В 2012 г. профессор Л.В. Белоусов выступает в качестве редактора специального выпуска “Biological Morphogenesis: Theory and Computation” журнала Biosystems (Igamberdiev et al., 2012). В 2018 г., уже после смерти Льва Владимировича, выходит мемориальный номер этого журнала, посвященный его памяти “Computational, Theoretical,

and Experimental Approaches to Morphogenesis" (Igamberdiev et al., 2018). В номере более двух десятков работ по изучению фундаментальных аспектов биологического морфогенеза, часть из них касается наследия Л.В. Белоусова в области морфомеханики (например, Ermakov, 2018b; Luchinskaia et al., 2018; Igamberdiev, 2018; Stein et al., 2018; Cherdantsev, Korvin-Pavlovskaya, 2018).

Ссылки на работы Белоусова в области морфомеханики есть и в учебнике по биологии развития Гильберта и Барреси (Gilbert, Barresi, 2016). В частности, в главе про раннее развитие рыб и амфибий упоминается одна из ключевых публикаций Белоусова и соавторов (Belousov et al., 2006), в которой гаструляция амфибий рассмотрена с точки зрения гипотезы гипервосстановления механических напряжений.

Следует отметить, что значительная часть экспериментальных работ школы Белоусова была сделана на амфибиях. С этой точки зрения, интересно отметить ссылки на публикации Белоусова в работах американского эмбриолога Роя Келлера – классика изучения раннего морфогенеза позвоночных, в первую очередь, процесса гаструляции амфибий. Долгое время Келлер описывал ранний морфогенез амфибий без рассмотрения организующей роли механических сил и напряжений, однако, в начале 2000-х его взгляды претерпели существенную метаморфозу. В первых работах Келлера и его коллег, посвященных биомеханике раннего развития позвоночных, нет ссылок на публикации Белоусова (например, в статье Keller et al., 2003), однако, они встречаются в более современных публикациях этой группы (Shook et al., 2018; Shook et al., 2022). Думаю, этот факт довольно символичен: признание приходит, но для осознания научного наследия Льва Владимировича Белоусова требуется время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 1970-х годах в Московском Государственном Университете усилиями профессора Л.В. Белоусова и его учеников начинаются исследования типов механических деформаций фрагментов эмбриональных тканей и паттернов механических напряжений, характерных для разных стадий зародышей амфибий. Эти эксперименты были началом долгого пути становления новой междисциплинарной науки – морфомеханики. В ходе десятилетий интенсивных экспериментальных и теоретических исследований было открыто, что стадии эмбрионального развития характеризуются определенными паттернами механических напряжений и что механические напряжения регулируют интегральность эмбрионального развития. Релаксация механических напряжений на ранних стадиях развития приводит к нарушению морфогенеза и клеточных дифференцировок. Механические натяжения, искусственно приложенные к эксплантату, способны переориентировать морфогенетические движения и зачатки осевых органов. Развитие живых организмов можно рассматривать как смену паттернов механических напряжений и комплексов морфогенетических движений, влиявших друг на друга по типу обратной связи.

В начале XXI в. идеи о роли механических сил и напряжений в организации морфогенеза и клеточных дифференцировок приобретают популярность. Открытие механозависимой экспрессии генов, изучение механизмов клеточной и ядерной механотрансдукции выводят проблему механической организации клеток и тканей в число актуальнейших вопросов современной биологии развития. Можно говорить о том, что регуляторные механизмы, связанные с механикой клеток и тканей, участвуют в организации молекулярно-биологических процессов, в том числе в регуляции экспрессии генов. Научное наследие Л.В. Белоусова и его школы остается актуальным.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность оргкомитету Юбилейной научной конференция "Николай Константинович Кольцов и биология XXI в." (3–8 октября 2022 г., Россия, Москва, ИБР РАН), а также организаторам симпозиума "Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии" памяти профессора Л.В. Белоусова.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет, что какой-либо конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Белоусов Л.В. Основы общей эмбриологии. М.: Издательство Московского Государственного Университета: Наука, 2005. 368 с.

Белоусов Л.В., Дорфман Я.Г., Черданцев В.Г. Быстрые изменения формы и клеточной архитектуры изолированных фрагментов эмбриональных тканей амфибий как экспериментальная модель морфогенеза // Онтогенез. 1974. Т. 5. № 4. С. 323–333.

Белоусов Л.В., Лучинская Н.Н., Зарайский А.Г. Тензотаксис – коллективное движение эмбриональных клеток вверх по градиентам механических натяжений // Онтогенез. 1999. Т. 30. С. 346–352.

Белоусов Л.В., Миттенталь Дж. Гипервосстановление механических напряжений как возможный движу-

щий механизм морфогенеза // Журн. Общ. Биол. 1992. Т. 53. № 6. С. 797–807.

Alonso J., Goldmann W. Cellular mechanotransduction // AIMS Biophysics. 2016. V. 3. № 1. P. 50–62.

Aragona M., Panciera T., Manfrin A. et al. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors // Cell. 2013. V. 154. № 5. P. 1047–1059.

Belintsev B.N., Belousov L.V., Zaraisky A.G. Model of epithelial morphogenesis based on elastic forces and cell contact polarization // Ontogenez. 1985. V. 16. № 1. P. 5–14.

Belintsev B.N., Beloussov L.V., Zaraisky A.G. Model of pattern formation in epithelial morphogenesis // J Theor Biol. 1987. V 129. № 4. P. 369–394.

Belousov L.V. Formation and cellular structure of the lines of tension in the axial rudimenta of amphibian embryos // Ontogenez. 1978. V. 9. № 2. P. 124–130.

Beloussov L.V. Life of Alexander G. Gurwitsch and his relevant contribution to the theory of morphogenetic fields // Int. J. Dev. Biol. 1997. V. 41. № 6. P. 771–779.

Beloussov L.V. Mechanically based generative laws of morphogenesis // Phys. Biol. 2008. V. 5. № 1:015009.

Beloussov L.V. Self-Organization, Symmetry and Morphomechanics in Development of Organisms, pp 189–210 // in *L. A.V. Pereira* (ed.), Embryology – Updates and Highlights on Classic Topics. London: IntechOpen. 2012. 224 p.

Beloussov L.V. Morphogenetic fields: history and relations to other concepts. pp. 271–282 // In: *Fels, D., Cifra, M., Scholkmann, F.* (Eds.), Fields of the Cell. Kerala, India: Research Signpost. 2015. 321 p.

Belousov L.V., Dorfman I.G., Cherdantzev V.G. Mechanical stresses and morphological patterns in amphibian embryos // J. Embryol. and Exper. Morphology. 1975. V. 34. № 34. P 559–574.

Belousov L.V., Dorfman I.G., Cherdantsev V.G. Patterns of mechanical stress at the successive stages of early development of frog // Ontogenez. 1976. V. 7. № 2. P. 115–122.

Belousov L.V., Chernavskii D.S. Instability and stability in biological morphogenesis// Ontogenez. 1977. V. 8. № 2. P. 99–114.

Beloussov L.V., Grabovsky V.I. Morphomechanics: goals, basic experiments and models // Int. J. Dev. Biol. 2006. V. 50. № 2–3. P. 81–92.

Belousov L.V., Ermakov A.S. Artificially applied tensions normalize development of relaxed Xenopus Laevis embryos // Ontogenez. 2001. V. 32. № 4. P. 288–94.

Beloussov L.V., Lakirev A.V., Naumidi I.I. et al. Effects of relaxation of mechanical tensions upon the early morphogenesis of *Xenopus laevis* embryos // Int. J. Dev Biol. 1990. V. 34. № 4. P. 409–419.

Belousov L.V., Luchinskaia N.N. Intercellular relay interactions in explants of amphibian embryonic tissues. I. Intercellular relay interactions in normal explant morphogenesis // Tsitologiia. 1983. V. 25. № 8. P. 939–44.

Beloussov L.V., Luchinskaia N.N. Biomechanical feedback in morphogenesis, as exemplified by stretch responses of amphibian embryonic tissues // Biochem Cell Biol. 1995. V. 73. № 7–8. P. 555–6.3

Beloussov L.V., Luchinskaya N.N., Ermakov A.S. et al. Gastrulation in amphibian embryos, regarded as a succession of biomechanical feedback events // Int. J. Dev. Biol. 2006. V. 50. № 2–3. P. 113–122.

Blechschmidt E., Gasser R. F. Biokinetics and biodynamics of human differentiation. Springfield Illinois: Ch. C. Thomas Publ. 1978. North Atlantic Books; Reprint edition. 2012. 312 p.

Buxboim A., Discher D.E. Stem cells feel the difference // Nat Method. 2010. V. 7. P. 695–697.

Brun-Usan M., Salazar-Ciudad I. The Evolution of Cleavage in Metazoans. P 529-544 // In: *Nuno de la Rosa, L., Müller, G.* (eds) Evolutionary Developmental Biology. Springer Cham. 2021. 1257 p.

Burke A.C. Shifting the Black Box: Approaches to the Development and Evolution of the Vertebrate Mesoderm P. 833–848. // In: *Nuno de la Rosa, L., Müller, G.* (eds) Evolutionary Developmental Biology. Springer. Cham. 2021. 1257 p.

Cherdantsev V.G. Spatial deployments of morphogenetic movements as elements of the oral field in anuran amphibians. I. Structurally stable morphogenetic movements// Ontogenez. 1977. V. 8. № 4. P. 335–347.

Cherdantsev V.G., Korvin-Pavlovskaya E.G. Fluid model of epithelial morphogenesis: Oscillations and structuring. Biosystems. 2018. № 173. P. 83–99.

Davidson L., von Dassow M., Zhou J. Multi-scale mechanics from molecules to morphogenesis // Int. J. Biochem. Cell Biol. V. 41. № 11. P. 2147–2162.

Desprat N., Supatto W., Pouille P.A. et al. Tissue deformation modulates twist expression to determine anterior midgut differentiation in Drosophila embryos // Dev. Cell. 2008. V. 15. № 3. P. 470–477.

Donnaloja F., Jacchetti E., Soncini M. et al. Mechanosensing at the Nuclear Envelope by Nuclear Pore Complex Stretch Activation and Its Effect in Physiology and Pathology // Front. in Physiol. V. 12. № 10:896.

Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., Discher D.E. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification // Cell. 2006. V. 126. P. 677–689.

Ermakov A.S. The Theory of Tensegrity and Spatial Organization of Living Matter // Russ. J. Dev. Biol. 2018a. № 49. P. 87–100.

Ermakov A.S. Professor Lev Beloussov and the birth of morphomechanics // Biosystems. 2018b. № 173. P. 26–35.

Ermakov A.S., Belousov L.V. Morphogenetic and differentiation sequelae to relaxation of mechanical tensions in *Xenopus laevis* blastula // Ontogenez 1998. V. 29. № 6. P. 450–458.

Eroshkin F.M., Zaraisky A.G. Mechano-sensitive regulation of gene expression during the embryonic development. Genesis // Genesis. 2017. № 55:e23026.

Farge E. Mechanical induction of Twist in the Drosophila foregut/stomodeal primordium // Curr Biol. 2003. V. 13. № 16. P. 1365–77.

Gerhart J., Vincent J.-P., Scharf S. et al. Cortical-subcortical rotation in the amphibian egg. P. 245–250 // In: *Satir P., Lazarides E., Condeelis J.S.* (eds) Signal Transduction in Cytoplasmic Organisation and Cell Motility. N.Y.: Alan R. Liss Inc., 1988. 386 p.

Gilbert S.F., Barresi M.F. Developmental Biology. 11th Edition. Oxford University Press. 2016. 500 p.

Gordon R. Mechanics in embryogenesis and embryonics: prime mover or epiphenomenon // Int. J. Dev. Biol. 2006. V. 50. № 2–3. P. 245–253.

Gurwitsch A.G. Die Vererbung als Verwircklichungsvorgang // Biol. Zbl. 1912. № 22. P. 458–486.

Harris A.K. Behavior of cultured cells on substrata of variable adhesiveness // Exp. Cell Res. 1973. V. 77. № 1. P. 285–297.

Harris A.K., Wild P., Stopak D. Silicone rubber substrata: a new wrinkle in the study of cell locomotion. Science. 1980. V. 208. № 4440. P. 177–179.

Harris A.K., Stopak D., Wild D.P. Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis // Nature. 1981. V. 290. № 5803. P. 249–251.

Harris A.K., Stopak D., Warner P. Generation of spatially periodic patterns by a mechanical instability: a mechanical alternative to the Turing model // J. Embryol. Exp. Morphol. 1984. № 80. P. 1–20.

Igamberdiev A.U. Hyper-restorative non-equilibrium state as a driving force of biological morphogenesis // Biosystems. 2018. № 173. P. 104–113.

Igamberdiev A., Beloussov L.V., Gordon R. (eds). Biological Morphogenesis: Theory and Computation. Biosystems. 2012. V. 109. № 3. P. 241–506.

Igamberdiev A., Gordon R., Cherdantsev V. et al. (eds). Computational, Theoretical, and Experimental Approaches to Morphogenesis. Biosystems. 2018. V. 173. P. 1–334

Ingber D.E. Tensegrity, I. Cell structure and hierarchical systems biology // J. Cell Sci. 2003a. V. 116. Pt 7. P. 1157–1173.

Ingber D.E. Tensegrity, I.I., How structural networks influence cellular information processing networks // J. Cell Sci. 2003b. V. 116. Pt 8. P. 1397–1408.

Ingber D.E. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction // Ann Med. 2003c. V. 35. № 8. P. 564–77.

Ingber D.E., Di Carlo D. Interdisciplinarity and mechanobiology // iScience. 2022. V. 25. № 5. P. 104187.

Keller R.E. An experimental analysis of the role of bottle cells and the deep marginal zone in gastrulation of *Xenopus laevis* // J. Exp. Zool. 1981. V. 216. № 1. P. 81–101.

Keller R.E. The cellular basis of gastrulation in *Xenopus laevis*: active, postinvolution convergence and extension by mediolateral interdigitation // Amer. Zool. 1984. V. 24. № 3. P. 589–603.

Keller R., Davidson L.A., Shook D.R. How we are shaped: The biomechanics of gastrulation. Differentiation. 2003. V. 71. № 3. P. 171–205.

Kirby T.J., Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor // Nat Cell Biol. 2018. V. 20. № 4. P. 373–381.

Lakirev A.V., Belousov L.V., Naumidi I.I. Effect of external tensions on tissue differentiation in embryos of the clawed toad *in vitro* // Ontogenez. 1988. V. 19. № 6. P. 591–600.

Lin S.L., Yang J.C., Ho K.N. et al. Effects of compressive residual stress on the morphologic changes of fibroblasts // Med. Biol. Eng Comput. 2009. V. 47. № 12. P. 1273–1279.

Luchinskaia N.N., Belousov L.V. Electron microscopic study of rapid morphogenetic processes in embryonic tissue explants of amphibia // Ontogenez. 1977. V. 8. № 3. P. 263–268.

Luchinskaia N.N., Cherdantsev V.G., Ermakov A.S. et al. Morphomechanical reactions and mechanically stressed structures in amphibian embryos, as related to gastrulation and axial organs formation // Biosystems. 2018. V. 173. № 18–25.

Mammoto T., Mammoto A., Ingber D.E. Mechanobiology and developmental control// Annu Rev. Cell Dev. Biol. 2013. V. 29. P. 27–61.

Martino F., Perestrelo A.R., Vinarský V. et al. Cellular Mechanotransduction: From Tension to Function // Front Physiol. 2018. V. 5. № 9. P. 824.

Meshcheryakov V.N., Beloussov L.V. Asymmetrical rotations of blastomeres in early cleavage of gastropoda // Roux Arch Dev. Biol. 1975. V. 177. P. 193–203

Naumidi I.I., Belousov L.V. Sokratimost' i épitelizatsiia v osevoĭ mezoderme kurinogo zarodysha [Contractility and epithelization in the chick embryo axial mesoderm] // Ontogenez. 1977. V. 8. № 5. P. 517–520.

Nuño de la Rosa L., Müller G.B. Evolutionary Developmental Biology. Springer Cham. 2021. 1257 p.

Piccolo S., Dupontm S., Cordenonsi M. The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond. Physiol. Rev. 2014. V. 94. № 4. P. 1287–1312.

Petridou N.I., Spiró Z., Heisenberg C.P. Multiscale force sensing in development // Nat. Cell Biol. 2017. V. 19. № 6. P. 581–588.

Rehfeldt F., Engler A.J., Eckhardt A. et al. Cell responses to the mechanochemical microenvironment–implications for regenerative medicine and drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 2007. V. 59. № 13. P. 1329–1339.

Shook D.R., Kasprowicz E.M., Davidson L.A. et al. Large, long range tensile forces drive convergence duringb *Xenopus* blastopore closure and body axis elongation // Elife. 2018. № 7:e26944.

Shook D.R., Wen J.W.H., Rolo A. et al. Characterization of convergent thickening, a major convergence force producing morphogenic movement in amphibians // Elife. 2022. № 11:e57642.

Stein A.A., Logvenkov S.A., Volodyaev I.V. Continuum modeling of mechano-dependent reactions in tissues composed of mechanically active cells // Biosystems. 2018. № 173. P. 225–234.

Uhler C., Shivashankar G.V. Regulation of genome organization and gene expression by nuclear mechanotransduction // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. V. 18. № 12. P. 717–727.

Wang J.H., Thampatty B.P. An introductory review of cell mechanobiology // Biomech. Model. Mechanobiol. 2006. V. 5. № 1. P. 1–16.

Wang N., Tytell J.D., Ingber D.E. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009. V. 10. № 1. P. 75–82.

The Birth of Morphomechanics

A. S. Ermakov[1, 2, 3, *]

[1]Moscow State University, Faculty of Biology, Department of Embryology, Leninskie Gory, d. 1, str. 12, Moscow, 119991 Russia
[2]Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Scientific and Organizational Departmen, ul. Vavilova, 26, Moscow, 119334 Russia
[3]Skryabin Institute of Bioengineering, The group of RNA epigenetics and mechanisms of genomic stability, pr. 60-letiya Oktyabrya, 7/1, Moscow, 117312 Russia
**e-mail: ermakov99@mail.ru*

At the early 1970s, in the USSR, L.V. Beloussov and his colleagues from Moscow State University put forward a hypothesis about the possible role of mechanical forces and stresses in the organization of developing living systems. The authors discovered stage-specific patterns of mechanical stresses during amphibian embryonic development and showed that mechanical stresses are necessary for the organization of morphogenesis and cellular differentiation. As a result of the long-term work of Moscow embryologists, morphomechanics, new interdisciplinary science at the intersection of developmental biology and mechanics, was born. In the XXI century, mechanisms of mechano-dependent gene expression, cellular and nuclear mechanotransduction are intensively studied. The idea of the organizing role of mechanical forces and stresses in living systems remains very relevant.

Keywords: morphogenesis, cellular differentiation, morphomechanics, mechanobiology, integrality of development, developmental biology