

УДК 547

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ВЬЮНА, ИЛИ ЗАЧЕМ ПОМНИТЬ О МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЯДЕР (к пятидесятилетию открытия А.А. Нейфахом морфогенетической функции ядер)

*The fiery trials through which we pass will light us down
in honour or dishonour to the latest generation.*

Abraham Lincoln

*...Не надо путать обнаруженные естественнонаучные факты
и закономерности с занятиями наукой, мучительным
и неблагодарным трудом ученого.*

С.А. Ковалев

Переход от материнского типа экспрессии генов к зиготическому (МЗП; другие используемые термины для обозначения явления – переход в средней бластуле (ПСБ), *mid blastula transition*, (МВТ)) определяет важный этап в жизни всех эмбрионов. Он характеризует переход от раннего развития, во время которого зародыш полностью зависит от белков и РНК, произведенных под контролем генетического аппарата матери во время оогенеза, к этапу, когда мРНК и белки производятся в результате активации генома зиготы. Термин “МЗП” в основном использовался в публикациях, описывающих исследования дрозофилы и млекопитающих (Robbins, 1980, 1984; Barnes, Eyestone, 1990). В отличие от этого в публикациях, описывающих исследования амфибий и рыб, обычно используется другой термин – “переход в средней бластуле (ПСБ)”. И все же эти термины употреблялись для определения примерно одних и тех же биологических процессов. Более важно то обстоятельство, что в наши дни, особенно не в России, а за рубежом, мало кто помнит, что до МЗП/ПСБ была МФЯ, или морфогенетическая функция ядер...

В ранний период развития эмбриологии, еще до того как она превратилась в биологию развития, в посмертной публикации Бовери (1862–1915) была сформулирована идея о том, что ядро зиготы начинает функционировать не сразу после оплодотворения, а незадолго до начала гастрюляции (Boveri, 1918). Однако экспериментальные доказательства для подтверждения этого в то время отсутствовали. Тогда же Гертвиг (1888–1970) отметил, что десинхронизация клеточных делений происходит на стадии бластулы (Hertwig, 1918; цит. по: Schonmann, 1938). Позже, в 1971 г., это резкое изменение клеточного цикла в развитии эмбрионов амфибий благодаря Синьоре и Лефресне получило название “*transition blastulenne*” – переход в бластуле.

Герхарт в своем фундаментальном обзоре, посвященном развитию амфибий, впервые сослался на этот морфогенетический переход как на ПСБ. Он писал (Gerhart, 1980. Р. 204): “Итак, переход в средней бластуле сопровождается удлинением клеточного цикла, появлением G_1 - и G_2 -фаз, а также десинхронизацией делений дробления. Эти изменения могут возникнуть в результате того, что материалы ядра, запасенные яйцеклеткой в период оогенеза, истощились”. Он отметил также, что Детлаф (1912–2006) обобщила общепринятую идею о том, что одним из эффектов десинхронизации (клеточных делений) является начало экспрессии генов эмбриона, обеспечивающих подготовку к гастрюляции (Dettlaff, 1964). Но при обсуждении роли активации экспрессии генов он ограничил свой анализ экспериментами, выполненными Бачваровой и Дэвидсоном (Bachvarova, Davidson, 1966), и более поздними литературными публикациями.

Позже термин “переход в средней бластуле” укоренился в литературе в основном благодаря усилиям Ньюпорта и Киришнера, которые исследовали ряд явлений, связанных с переходом в средней бластуле в эмбрионах шпорцевой лягушки, в том числе десинхронизацию клеточного цикла (Satoh, 1977), активацию транскрипции (Bachvarova, Davidson, 1966), а также приобретение клетками подвижности (Johnson, 1976; Kageyama, Sirakami, 1976). Они показали, что все эти события происходят вне зависимости друг от друга в период ПСБ. Такой согласованный переход предполагает наличие общего механизма, способного запустить несколько новых клеточных процессов. Кроме того, они показали, что время наступления ПСБ не зависит от активации синтеза РНК или механизма подсчета клеточных делений, циклов синтеза ДНК или времени с момента оплодотворения. Было высказано предположение, что, скорее, ПСБ критически зависит от

соотношения ядра и цитоплазмы. Было обнаружено, что целая группа клеточных параметров согласованно реагирует на это соотношение. Оно может распознаваться процессом, в котором цитоплазматические факторы яйцеклетки титруются экспоненциально возрастающим в этот период развития количеством клеточных ядер эмбриона (Newport, Kirschner, 1982a, b). Таким образом, Ньюпорт и Киршнер четко указали, в чем состоит их нововведение: сроки ПСБ зависят от ядерно-цитоплазматического соотношения.

Данио ввели в качестве модельной системы в биологию развития в 1980-х гг. (Streisinger et al., 1981; Grunvald, Eisen, 2002), но этот вид использовали в эмбриологии довольно давно (Battle, Hisaoka, 1952; Hisaoka, Battle, 1958). По мере развития исследований на основе использования данио возникла необходимость установить, существует ли ПСБ у этого представителя пресноводных костистых рыб, чем и занялись в 1990-х гг. Кейн и Киммель (Kane et al., 1992; Kane, Kimmel, 1993). Они писали: "... Ранние этапы развития многих животных характеризуются быстрыми и синхронными делениями дробления, которые быстро делят зиготу на большую популяцию бластомеров. За этим этапом наступает переход в средней бластуле (ПСБ) к более длинному клеточному циклу, что сопровождается утратой синхронности клеточных делений (Signoret, Lefresne, 1971; Gerhart, 1980), а также активацией транскрипции и клеточной подвижности (Newport, Kirschner, 1982a), необходимых для последующего процесса гастрюляции. ПСБ у костистых рыб охарактеризован не полностью" (Kane, Kimmel, 1993, P. 447). Анализируя десинхронизацию клеточного цикла у гаплоидных, нормальных и тетраплоидных эмбрионов, они подтвердили, что аналогично шпорцевой лягушке сроки ПСБ у данио определяются ядерно-цитоплазматическим соотношением. Судя по списку использованной литературы, ясно, что эти авторы опирались в своей статье на концепцию ПСБ, разработанную благодаря исследованиям, выполненным в основном на дрозофиле и амфибиях.

Исторический интерес представляет параллельная публикация Тринкауса (Trinka, 1992), который описал ПСБ у морского вида костистых рыб *Fundulus*. Он внес свой собственный вклад в понимание механизма ПСБ, когда установил, что процесс клеточной дифференцировки приводит к приобретению клетками способности к миграции после 11–12-го клеточных циклов (Trinka, Ericson, 1983; Trinka, 1992).

Однако не может быть, чтобы исследования раннего развития костистых рыб начались только с новаторского исследования Стрейзингера на данио!

Вероятно, были и другие, работавшие в этой области. Может быть, их не интересовала десинхронизация клеточных делений накануне гастрюляции, замеченная Бовери и Гертвигом в начале XX в.? А как же тогда обзор Детлаф 1964 г. с "общепринятой идеей о том, что эффект десинхронизации является началом экспрессии генов, необходимой для подготовки к гастрюляции" (Dettlaff, 1964, P. 324)? Кто и когда разработал эту идею, каким образом и на каких модельных животных? Ответ на эти вопросы содержит история исследований по ПСБ, представленная в этой статье. История эта, как нам представляется, все еще не завершена, но описание событий отражает их исторический ход настолько близко, насколько это было возможно в короткой журнальной статье, которая в значительной степени основана на личном опыте авторов и их сотрудничестве и знакомстве с основными действующими лицами этой драмы.

В середине 1950-х гг., работая в Институте морфологии животных в Москве, Нейфах (1926–1997) предпринял попытку разрушить ядерный аппарат в развивающихся эмбрионах вьюна *Misgurnus fossilis* L. с помощью высокой дозы рентгеновского излучения, чтобы изучить проявления функции ядер. Эта работа была основана на наблюдениях нескольких авторов, в том числе самого Нейфаха, отмечавших, что рентгеновское облучение эмбриона в начале делений дробления у амфибий (Mangold, Peters, 1956; Sanides, 1956) и рыб (Нейфах, 1956a) приводит к остановке развития в конце стадии бластулы. Это явление в свою очередь напоминало синдром "ареста на стадии бластулы", обнаруженный ранее при исследовании летальных гибридов различных видов иглокожих, амфибий и рыб (Коровина, 1939; Moore, 1955).

Первая личная встреча Нейфаха с вьюном и, по странному совпадению, с политикой состоялась в 1952 г. В самый разгар кампании государственного антисемитизма, сопровождавшей "дело врачей" — уголовное дело о "заговоре" врачей элитных правительственных медицинских учреждений, якобы имевшее целью устранить руководство Советского Союза преступными действиями еврейских врачей-отравителей (подробнее см.: [http://en.wikipedia.org/wiki/Doctors27_plot%](http://en.wikipedia.org/wiki/Doctors27_plot%27)), — Нейфах защитил кандидатскую диссертацию на кафедре эмбриологии МГУ. Несмотря на общую положительную характеристику и рекомендацию на должность ассистента той же кафедры эмбриологии МГУ, в этой политической ситуации из-за еврейского происхождения кандидатуру Нейфаха всерьез не рассматривали.

Тем не менее Нейфах не бросил занятия наукой, ходил в библиотеку и следил за бурным расцветом

“весны молекулярной биологии”. Он рассказывал, как пытался опубликовать статью о том, что генетический код должен быть неперекрывающимся (Нейфах, 2001. С. 10). Побыв безработным и в отсутствие выбора, он устроился на работу научным консультантом на студию документальных фильмов, где его задачей было готовить для школы учебные фильмы по биологии. В это время руководителем его аспирантской работы проф. В.В. Попов предложил использовать полупрозрачные яйца выюна как объект изучения эмбрионального развития. Нейфах вслед за Поповым стал работать с выюнами, в результате чего определился ряд полезных свойств выюна в качестве объекта биологического исследования — возможность работы с эмбрионами почти круглый год (октябрь–июнь) благодаря стимуляции созревания ооцитов хорионическим гонадотропином человека (по аналогии со шпорцевой лягушкой); легкость одновременного получения большого количества зрелых гамет путем их выдавливания; эффективное искусственное оплодотворение, в результате которого можно получить тысячи синхронно развивающихся яиц, размеры каждого из которых по сравнению с яйцом данио в два раза больше. Высокий уровень выживания эмбрионов выюна позволял проводить крупномасштабные биохимические эксперименты. К тому же не менее важно, что, будучи сорным видом в рыбоводных хозяйствах, выюн был сравнительно дешев. Позднее в список полезных свойств выюна в качестве объекта исследования благодаря работам Нейфаха и его сотрудников включили хорошо охарактеризованное развитие (Костомарова, 1974; Kostomarova, 1990); получение большого количества бластомер для изучения синтеза различных макромолекул с использованием меченных радиоактивными изотопами предшественников (Костомарова, Нейфах, 1964); трансплантацию клеточных ядер (Gasaryan et al., 1979) и микроинъекции нуклеиновых кислот и белков (Абрамова и др., 1979; Корж, 1981). Позже выюн стал одним из первых видов рыб, подвергнутых трансгенезу (Козлов и др., 1988; Zhu et al., 1986).

Подробное описание стадий развития выюна *Misgurnus fossilis* было опубликовано в книге “Объекты биологии развития”, подготовленной для публикации в Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова (ИБР), где Нейфах работал с момента его создания в 1967 г. (Костомарова, 1975; Kostomarova, 1990). Выюн до сих пор широко используется в качестве модели исследований в биологии развития, биохимии и криобиологии в России и Украине (Слепцова и др., 2000). Родственный вид, выюн прудовой *Misgurnus anguillicaudatus*, популярен для исследований в Японии и Китае (Suzuki et al., 1963; Zhu et al., 1986; Fu et al., 2005; Fujimoto et al.,

2006, 2007; Morishima et al., 2008); выюн грязевой *Misgurnus mizolepis* был введен в качестве модели биологии развития в Корею сравнительно недавно (Noh et al., 1999; Ahn et al., 2008).

Неудивительно, что Нейфах, который в течение длительного времени по политическим причинам (см. ниже) был лишен различных официальных званий, включая даже профессорское, приобрел неофициальный титул “отца молекулярной биологии выюна”.

Но вернемся к далекому 1954 г., когда Нейфаху наконец-то повезло. После смерти Сталина расследование “заговора врачей” и сопутствующая ему кампания государственного антисемитизма были свернуты и вскоре Нейфах стал научным сотрудником лаборатории радиобиологии в Институте морфологии животных Академии наук СССР в Москве (руководитель проф. Э.Я. Граевский). И тут он начал цикл исследований по рентгеновскому облучению оплодотворенных яйцеклеток выюна, объединив таким образом уже знакомого выюна с радиобиологией.

Используя рентгеновское облучение оплодотворенных эмбрионов выюна *Misgurnus fossilis* вскоре после формирования хориона в дозе порядка 6–20 кР, Нейфах показал, что повреждение ядра сопровождается остановкой развития в конце стадии бластулы. В то же время характерная для повреждения цитоплазмы немедленная остановка развития происходит только после облучения гораздо более высокой дозой — около 60–100 кР (Нейфах, 1956б). Периодическое увеличение радиочувствительности в ходе клеточных делений точно совпало с ритмом клеточного деления (Нейфах, 1956а), а точнее, с телофазой (Беляева, Покровская, 1959). Основываясь на том, что инактивация генетического аппарата ядра не приводит к немедленной остановке развития, Нейфах предположил (Neyfakh, 1959. Р. 191), что “ядро продуцирует ограниченное количество потребляемых в процессе развития веществ или что возникает определенная структурная организация, которая обеспечивает только немедленные процессы развития. В обоих случаях судьба эмбриона после облучения определяется “запасом”, присутствующим в цитоплазме в момент облучения”. И, подытожив результаты своего расследования, Нейфах пришел к выводу, что “...ядерная активность на стадии ранней и средней бластулы обеспечивает гастрюляцию” (Там же). Позже, когда Строева, коллега Нейфаха по ИБРУ, назвала этот феномен морфогенетической функцией ядер (МФЯ), этот термин был использован в итоговой публикации (Нейфах, 1961).

Вскоре Нейфах и Ротт показали, что у осетра, так же как у выюна, синхронность делений дробления

существенно меняется на стадии ранней или средней бластулы или как только начинается МФЯ. Митотический индекс в течение этого периода нормального развития резко снижается в начале МФЯ в связи с переходом от синхронных делений дробления к асинхронным (Нейфах, Ротт, 1958; Ротт, Шевелева, 1967; Костомарова, Игнатъева, 1968; Ротт, 1987; Neyfakh, Rott, 1968; Rott, Sheveleva, 1968; Chulitskaya, 1970). Этот цикл исследований Нейфаха и его коллег, начатый в Институте морфологии животных и продолженный в ИБРе, продемонстрировал два существенных компонента важного механизма развития. МФЯ в начале развития эмбрионов рыб, во-первых, является результатом активности клеточного ядра (природа которой оставалась неизвестной до тех пор, пока не была обнаружена мРНК), во-вторых, является необходимым условием для начала гастрюляции, а также десинхронизации клеточного цикла. Наблюдения Ротт и Шевелевой по десинхронизации клеточного цикла в диплоидных и гаплоидных эмбрионах вьюна были повторены позже на аксолотле (Signoret, Lefresne, 1971), на основе этих результатов был предложен термин ПСБ.

В дальнейшем Нейфах определил сроки МФЯ у рыб более точно и продемонстрировал, что этот процесс начинается в период средней бластулы (Neyfakh, 1964, 1971). Позже он и другие авторы связали МФЯ с важным компонентом этого механизма развития — началом синтеза мРНК, впервые показанным на вьюне (Кафиани, Тимофеева, 1965; Кафиани и др., 1966; Kafiani et al., 1969) и позднее на амфибиях (Bachvarova et al., 1966; Bachvarova, Davidson, 1966; Neyfakh, 1971). Особый интерес представляет статья Нейфаха (1974), в которой он проанализировал развитие летальных гибридов вьюна и других видов костистых рыб, в том числе данио. Таким образом, становится ясно, как идея о том, что “десинхронизация деления клеток иллюстрирует начало экспрессии генов, необходимых для подготовки к гастрюляции” стала общепринятой, по крайней мере для коллег Нейфаха по Институту (Dettlaff, 1964. P. 324), и почему эта фраза вошла в более поздний обзор (Gerhart, 1980. P. 204).

Тем временем вьюн в качестве модельного вида в области биологии развития получил широкое распространение во многих лабораториях Москвы и других городов. В значительной степени этому способствовало то обстоятельство, что в коллективе Спирина в это время велась работа с информационной РНК, а в соседней лаборатории Нейфаха шла работа на зародышах вьюна. Нейфах провел несколько семинаров по эмбриологии для сотрудников Спирина и взял на себя роль консультанта по

работе с зародышами вьюна и их радиационной инактивации. По исследованиям РНК зародышей вьюна были опубликованы две работы, в которых Нейфах был соавтором (Белицина и др., 1963а, б).

В дальнейшем были получены прямые доказательства существования мРНК-белковых комплексов как нового типа внутриклеточных рибонуклеопротеидных частиц, содержащих мРНК — мРНК-частиц. Авторы предложили назвать открытые ими частицы *информосомами* (Спирин и др., 1964), посвященная этому открытию статья начинается словами: “В 1959 г. А.А. Нейфахом были опубликованы данные о применении больших доз ионизирующей радиации для изучения некоторых закономерностей развития и клеточной дифференцировки, в частности, на примере раннего развития зародышей вьюна, *Misgurnus fossilis* ...”. Далее на последующих полторах страниц идет изложение основных результатов и выводов работы Нейфаха. За открытие информосом Спирин и его коллеги в 1976 г. получили высшую в СССР научную премию — Ленинскую.

Публикация была переведена на английский и опубликована в американском журнале *Federation Proceedings* (в то время одном из центральных научных журналов США) (Spirin et al., 1965).

Вьюн приобрел популярность как перспективный модельный объект молекулярной биологии развития. Это, помимо его собственной активной научной работы, также способствовало широкому признанию Нейфаха среди научной элиты СССР.

Так как же это случилось, что Нейфах, обнаружив МФЯ в конце 1950-х и широко опубликовав сведения об этом открытии, в том числе в статье в *Nature*, в то же время почти неизвестен нынешнему поколению биологов развития за пределами бывшего СССР? Ведь он был хорошо известен среди старшего поколения биологов развития. Борис Эфрусси (1901–1979) редактировал его статью, Эрик Дэвидсон, Питер Ньюкуп, Игорь Давид, Анна Макларен (1927–2007) хорошо знали Нейфаха, свидетелем чему является один из авторов (*В.К.*). Мы хотим обратить внимание на одну из сторон этого вопроса: в какой степени причиной нынешней безвестности Нейфаха как автора открытия МФЯ вне России стала его политическая деятельность?

Похоже, что с самого начала научной карьеры Нейфаха наука и политика были взаимосвязаны, как межвидовые гибриды *Misgurnus fossilis* и другие *Syringidae*, которые он изучал. И с той же определенностью, с которой погибают эти гибриды, научная карьера Нейфаха несла урон из-за его политической активности и не связанных с ним лично политических событий.

В 1968 г. Нейфах подписал письмо против вторжения советских войск в Чехословакию и в 1969 г. был исключен из КПСС “за непартийное поведение”, лишь вмешательство влиятельного директора ИБРа академика Бориса Львовича Астаурова (1904–1974) спасло его от увольнения. Помогло и то, что “в 1969 году Государственным Комитетом по открытиям и изобретениям было зарегистрировано (под №14) открытие А.А. Нейфахом явление периодичности морфогенетической функции ядер в развитии” (из официальной характеристики А.А. Нейфаха. — А.М.). Но в 1974 г., вскоре после побега на Запад находившегося в командировке в Италии И.М. Шапиро, близкого друга и коллеги Нейфаха по ИБРу, и последовавшей за этим событием “проработки” Института Б.Л., Астауров умер, а Нейфах попался под руку райкомовской комиссии. В результате он, будучи понижен в должности до старшего научного сотрудника, формально потерял лабораторию, хотя фактически и после этого исполнял обязанности завлаба более 25 лет. В силу этого его оклад был сокращен почти наполовину. В 1974 г. при институтской реорганизации большинство членов его группы перешли от греха подальше в другие лаборатории. Пожалуй, заслуги Нейфаха в качестве ветерана Отечественной войны в большей степени, чем прошлые научные, спасли его от увольнения и “черного” списка. Еще в 1944 г., будучи студентом МГУ, он добровольцем ушел на фронт. За боевые заслуги в качестве командира расчета зенитки Нейфах получил несколько военных наград и служил до мая 1945 г., вернувшись после победы в МГУ.

В некоторых случаях наука и политика переплетались в жизни Нейфаха достаточно сложным образом. Напомним, например, что Нейфах поддерживал тесную дружбу с российским активистом-правозащитником и диссидентом Сергеем Ковалевым, которого в начале 1980-х гг. в ссылке Нейфах посетил несколько раз (см. Послесловие С.А. Ковалева и фото в книге: Нейфах А.А., 2001). Чтобы получить разрешение на посещение Магаданской области (в то время требовалось такое), Нейфах начал новый проект по биологии углозуба (*Hynobius keyserlingi*, или *Salamandrella keyserlingii* Dybowski). Эти амфибии прославились благодаря уникальной способности выживать в суровые сибирские зимы за счет увеличения содержания в крови глицерина, который они сами же и синтезируют. Их эмбрионы развиваются в течение короткого, но жаркого сибирского лета в мелких лужах на поверхности вечной мерзлоты. Ну и, естественно для сбора ценного материала, Нейфах в начале 1980-х гг. организовал несколько летних экспедиций на Колыму. Вследствие этих поездок было привезено некоторое число непримет-

ных земноводных, живших некоторое время в сравнительно теплом аквариуме московской лаборатории, но размножаться не желавших. И тем не менее наблюдений эмбрионального развития углозуба в летних экспедициях хватило на статью с описанием температурных пределов, в которых они развиваются (Берман и др., 1987).

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что формальная научная карьера Нейфаха существенно пострадала из-за его политической активности. Потеря сотрудников и статуса заведующего лабораторией усложнили ему занятия наукой. Сам он отмечал другую серьезную потерю — невозможность “преподавать в университете — у меня это вроде неплохо получалось, и я мог бы иметь студентов, которых теперь нет” (Нейфах, 2001. С. 14).

После 1974 г. Нейфах постепенно восстановил свою лабораторию, набирая молодежь, но динамика была утрачена и преемственность исследований нарушена. Отдельная проблема — оценка возможностей международных научных контактов. С 1969 г. он сам и все его сотрудники стали невыездными. Однако в те годы это можно было сказать об очень многих научных работниках. Особый вопрос — публикации в международных журналах. В те годы публиковаться в международных журналах было нелегко даже для тех, кто был “политически грамотным”. Например, в какое-то время было введено негласное правило: сначала нужно опубликовать новые результаты научных исследований в отечественных научных журналах, в которых время публикации часто растягивалось до полутора–двух лет, и только потом — в зарубежных. Примером тому — двойная публикация одной и той же статьи (Ротт, Шевелева, 1967; Rott, Sheveleva, 1968).

Несмотря ни на что, Нейфах и его сотрудники публиковали свои исследования в советских и международных научных журналах. Многие публикации были пионерскими, например, статья в *Nature*, посвященная пересадке ядер у рыб (Gasaryan et al., 1979). Всего за “опальные” годы Нейфах опубликовал более 20 статей в зарубежных журналах, которые он считал возможным включить в *curriculum vitae* в конце 1980-х. Но, поскольку Нейфах был лишен возможности выезжать за границу для участия в научных конференциях, его имя исчезло из перечня фамилий, известных в области биологии развития. Он поддерживал письменные личные контакты с Э. Дэвидсоном, Дж.П. Тринкаузом, в частности, в связи с переводом и рецензированием их книг, однако со следующим поколением эмбриологов и биологов развития новых связей не возникало.

Сыграл свою роль и тот факт, что Нейфах никогда не следовал шаг за шагом по одному и тому же пути. Его лучшие работы последних двадцати лет

были посвящены широкому кругу тем и проблем, не ограничиваясь при этом одними и теми же объемами исследований (Neufakh, Hartl, 1993).

Ограничения на поездки были постепенно отменены лишь после 1986 г. и затем еще до распада СССР в 1991 г. Нейфаха восстановили в должности завлаба. По иронии судьбы за этим вскоре последовал системный кризис науки в России, лаборатория Нейфаха снова обескровилась после того, как большинство (пять из восьми в 1988 г.) его сотрудников уехали за границу, оставив Россию ради современных лабораторий США, Германии, Израиля и Норвегии. Сам Нейфах несколько раз съездил в США, начал у Хартла свою работу по наследованию скорости развития дрозофилы, побывал с докладами на семинарах в нескольких других лабораториях.

В своих автобиографических заметках Нейфах (2001) обращает внимание на судьбы научных открытий, вспоминая Менделя, Дарвина и Уоллеса, да и своих коллег-современников: “Я убедился, что в науке такие правила игры, что пропагандировать свои работы надо самому — выступать, печататься в престижных журналах, уметь свою работу подать, иначе не только вы не получите, что заслуживаете, но и наука не получит ваших работ, не узнает о них” (С. 10). И далее: “В какой-то мере я могу сослаться на то, что после 1968 г., когда меня исключили из партии и лишили загранпоездки, я в большой степени исключился из международного общения” (С. 11). Трудно оценить, в какой степени личные качества и подход к научным исследованиям Нейфаха определили судьбу его открытия МФЯ, хотя несомненно, что его собственная научная судьба оказалась тесно связана и в большой степени определена политическими обстоятельствами, не только от него не зависящими, но и ставшими результатом его выбора.

Может возникнуть вопрос о том, зачем вспоминать забытую историю МФЯ. Ведь многие детали этого процесса были изучены еще в 1950–1980 гг. прошлого века. Возможно, МФЯ/ПСБ как проблема исследования неактуальна в контексте недавних прорывов в области биологии развития. Но это не так... Вкратце МФЯ/ПСБ представляет собой активацию транскрипции под контролем эмбрионального генома, в том числе инициацию синтеза мРНК, которая была обнаружена через несколько лет после того, как МФЯ была описана. Это одна из фундаментальных проблем биологии развития, а фундаментальные проблемы тем и отличаются, что полностью разобраться во всех деталях довольно сложно, да и то только на уровне сегодняшнего знания. Ее исследование привело в дальнейшем к разработке концепции ПСБ. Только этого факта достаточно, чтобы обеспечить МФЯ почетное место в ис-

тории биологии. МФЯ/ПСБ представляет собой водораздел между функциями материнских генов и генов зиготы, причем активация именно генов зиготы обеспечивает гастрюляцию, которая, по словам Вольперта, представляет собой самое важное событие в жизни любого животного. Многие аспекты активации транскрипции генов зиготы до сих пор неясны, и для многих исследователей это та проблема, которой они занимаются каждый день. Здесь мы попытаемся сформулировать хотя бы некоторые из аспектов этой проблемы, анализируемые в современной литературе. Каждый раз, когда новые виды вводятся в лабораторную практику в качестве объекта исследований, для того чтобы иметь возможность двигаться дальше, необходимо определить сроки ПСБ (Fujimoto et al., 2007). Получение и картирование мутантов материнских генов у позвоночных по-прежнему представляет собой сложную проблему; понадобилось почти 10 лет, чтобы связать конкретные гены с мутантами (Kane et al., 1996, 2005; Mullins et al., 1996; Dosch et al., 2004; Wagner et al., 2004). Активность генома зиготы до ПСБ (читай МФЯ) представляет собой одно из белых пятен биологии развития ввиду весьма ограниченного прогресса в понимании этих событий (Mathavan et al., 2005). Известно, что на начальном этапе транскрипции генов зиготы происходит экспрессия генов, кодирующих малые ядерные РНК; было продемонстрировано, что их микроинъекция в эмбрионы вьюна активирует транскрипцию в ходе ПСБ и удлиняет сроки выживания эмбрионов, облученных летальными дозами радиации (Буракова и др., 1980, 1984, 1988; Korzh et al., 1985). Природа других генов до недавних пор практически не рассматривалась (O'Boyle et al., 2007). Теперь в связи с открытием микроРНК стало известно, что эти молекулы регулируют сроки жизни материнских РНК (Giraldez et al., 2006; Schier, 2007). Тем не менее, молекулярные механизмы запуска ПСБ, активации транскрипции и десинхронизации деления клеток по-прежнему далеки от полного понимания. А это и является подтверждением важности сохранения научной традиции в этих исследованиях и обеспечивает почетное место МФЯ в истории науки.

Авторы приносят благодарность Александру Сергеевичу Спирину за внимательное и серьезное отношение к материалам статьи и важные критические замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамова Н.Б., Буракова Т.А., Корж В.П., Нейфах А.А. Инъекции митохондрий в ооциты и оплодотворенные яйца вьюна // Онтогенез. 1979. Т. 10. С. 401–405.

- Белицина Н.В., Гаврилова Л.П., Айтхожин М.А. и др. Информационная рибонуклеиновая кислота на ранних стадиях развития зародышей вьюна (*Misgurnus fossilis*) // Докл. АН СССР. 1963а. Т. 153. С. 464–467.
- Белицина Н.В., Гаврилова Л.П., Нейфах А.А., Спириин А.С. Действие радиационной инактивации ядер на синтез информационной рибонуклеиновой кислоты у зародышей вьюна (*Misgurnus fossilis*) // Там же. 1963б. Т. 153. С. 1204–1206.
- Беляева В.Н., Покровская Г.Л. Изменение радиочувствительности яиц вьюна во время ранних дроблений // Там же. 1959. Т. 125. С. 632–635.
- Берман Д.И., Горголюк С.И., Нейфах А.А. Зависимость скорости эмбрионального развития от температуры у сибирского углозуба и тритона обыкновенного // Онтогенез. 1987. Т. 18. С. 247–257
- Буракова Т.А., Корж В.П., Шостак Н.И., Нейфах А.А. Активация синтеза РНК в зародышах вьюна инъекцией экстракта ядер 0.35 М NaCl // Молекуляр. биология. 1980. Т. 14. С. 922–927.
- Буракова Т.А., Корж В.П., Нейфах А.А. Инъекция малых ядерных РНК в зародыши вьюна активируют синтез макромолекул // Докл. АН СССР. 1984. Т. 274. С. 413–416.
- Буракова Т.А., Корж В.П., Хайновская А.М., Нейфах А.А. Малые ядерные РНК повышают продолжительность жизни безъядерных зародышей вьюна // Там же. 1988. Т. 303. С. 733–735.
- Игнатьева Г.М., Костомарова А.А. Продолжительность митотического цикла в период синхронных делений дробления (τ_0) и ее зависимость от температуры у зародышей вьюна // Там же. 1966. Т. 168. С. 1221–1224.
- Кафиани К.А., Тимофеева М.Я. Гетерогенность информационной РНК, синтезирующейся на ранних стадиях эмбриогенеза // Там же. 1965. Т. 164. С. 1183–1186.
- Кафиани К.А., Тимофеева М.Я., Нейфах А.А. и др. Эффект рентгеновского облучения на синтез мРНК на ранних стадиях развития вьюна // Биохимия. 1966. Т. 31. С. 365–371.
- Козлов А.П., Решетников В.Л., Корж В.П., Нейфах А.А. Чужеродная ДНК в развивающихся зародышах вьюна *Misgurnus fossilis* L. // Молекуляр. биология. 1988. Т. 22. С. 1614–1622.
- Корж В.П. Микроинъекции макромолекул и митохондрий в яйца вьюна // Онтогенез. 1981. Т. 12. С. 187–192.
- Коровина В.М. Гетерогенная гибридизация рыб: Тез. докл. Л.: ЛГУ, 1939.
- Костомарова А.А. Вьюн *Misgurnus fossilis* L. // Объекты биологии развития/Под ред. Детлаф Т.А. М.: Наука, 1974. С. 308–323.
- Костомарова А.А., Игнатьева Г.М. Соотношение процессов кардио- и цитомии в период синхронных делений дробления у вьюна *Misgurnus fossilis* L. // Докл. АН СССР. 1968. Т. 183. С. 490–492.
- Костомарова А.А., Нейфах А.А. Метод отделения blastoderмы у зародышей вьюна и возможности его применения // Журн. общ. биологии. 1964. Т. 25. С. 386–388.
- Нейфах А.А. Изменения радиочувствительности в процессе оплодотворения у вьюна, *Misgurnus fossilis* // Докл. АН СССР. 1956а. Т. 109. С. 943–946.
- Нейфах А.А. Эффект ионизирующей радиации на гаметы вьюна, *Misgurnus fossilis* // Там же. 1956б. Т. 111. С. 585–588.
- Нейфах А.А. Сравнительное изучение морфогенетической функции ядер в развитии животных // Журн. общ. биологии. 1961. Т. 22. С. 42–57.
- Нейфах А.А. Функция ядер в процессе раннего развития у отдаленных гибридов рыб // Онтогенез. 1974. Т. 5. С. 614–622.
- Нейфах А.А. Взгляды, идеи, раздумья: Сб. публицист. и науч.-попул. ст. М.: Наука, 2001.
- Нейфах А.А., Ротм Н.Н. Изучение путей реализации радиационных повреждений в раннем развитии рыб // Докл. АН СССР. 1958. Т. 119. С. 261–264.
- Ротм Н.Н. Клеточные циклы в раннем развитии животных. М.: Наука, 1987.
- Ротм Н.Н., Шевелева Г.А. Изменение типа клеточных делений на ранних стадиях развития диплоидных и гаплоидных зародышей вьюна // Цитология. 1967. Т. 9. С. 1265–1275.
- Слепцова Л.А., Неклюдова И.В., Корвин-Павловская Е.Г., Буракова О.В. Вьюн — объект экспериментально-эмбриологических исследований на кафедре эмбриологии // Онтогенез. 2000. Т. 31. С. 338–342.
- Спириин А.С., Белицина Н.В., Айтхожин М.А. Информационные РНК в раннем эмбриогенезе // Журн. общ. биологии. 1964. Т. 25. С. 321–338.
- Ahn S.J., Kim M.S., Jang J.H. et al. MMTS, a new subfamily of Tc1-like transposons // Mol. Cells. 2008. V. 26. P. 387–395.
- Bachvarova R., Davidson E.H. Nuclear activation at the onset of amphibian gastrulation // J. Exp. Zool. 1966. V. 163. P. 285–295.
- Bachvarova R., Davidson E.H., Allfrey R.V.G., Mirsky A.E. Activation of RNA synthesis associated with gastrulation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966. V. 55. P. 358–365.
- Barnes F.L., Eyestone W.H. Early cleavage and maternal zygotic transition in bovine embryos // Theriogenology. 1990. V. 33. P. 141–152.
- Battle H.I., Hisaoka K.K. Effects of ethyl carbamate (urethan) on the early development of the teleost, *Brachydanio rerio* // Cancer Res. 1952. V. 12. P. 334–340.
- Boveri T. Zwei Fehlerquellen bei merogonien Versuchen und die Entwicklungsfähigkeit merogonischer und partiellmerogonischer Seeigelbasterde // Arch. Entw. Mech. Org. 1918. Bd. 44. S. 417–471.
- Chulitskaya E.V. Desynchronization of cell divisions in the course of egg cleavage and an attempt at experimental shift of its onset // J. Embryol. Exp. Morphol. 1970. V. 23. P. 359–374.
- Detlaff T.A. Cell divisions, duration of interkinetic states, and differentiation in early stages of embryonic development // Adv. Morphol. 1964. V. 3. P. 323–362.
- Dosch R., Wagner D.S., Mintzer K.A. et al. Maternal control of vertebrate development before the midblastula tran-

- sition: mutants from the zebrafish // *Devel. Cell.* 2004. V. 6. P. 771–780.
- Fu C., Hu W., Wang Y., Zhu Z. Developments in transgenic fish in the People's Republic of China // *Rev. Sci. Tech. Epiz.* 2005. V. 24. P. 299–307.
- Fujimoto T., Kataoka T., Sakao S. et al. Developmental stages and germ cell lineage of the loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) // *Zool. Sci.* 2006. V. 23. P. 977–989.
- Fujimoto T., Sakao S., Yamaha E., Arai K. Evaluation of different doses of UV irradiation to loach eggs for genetic inactivation of the maternal genome // *J. Exp. Zool. Part A. Ecol. Genet. Physiol.* 2007. V. 307. P. 449–462.
- Gasaryan K.G., Hung N.M., Neyfakh A.A., Ivanenkov V.V. Nuclear transplantation in teleost *Misgurnus fossilis* L. // *Nature.* 1979. V. 280. P. 585–587.
- Gerhart J.C. Mechanisms regulating pattern formation in the amphibian egg and early embryo // *Biological regulation and development.* V.2/Ed. Goldberg R.F. N.Y.: Plenum Press, 1980. P. 133–315.
- Giraldez A.J., Mishima Y., Rihel J. et al. Zebrafish MiR-430 promotes deadenylation and clearance of maternal mRNAs // *Science.* 2006. V. 312. P. 75–79.
- Grunvald D., Eisen J. Headwaters of the zebrafish – emergence of a new model vertebrate // *Nat. Rev. Genet.* 2002. V. 3. P. 717–724.
- Hisaoka K.K., Battle H.I. The normal development stages of the zebrafish, *Brachydanio rerio* (Hamilton-Buchanan) // *J. Morphol.* 1958. V. 102. P. 311–328.
- Johnson K.E. Ruffling and locomotion in *Rana pipiens* gastrula cells // *Exp. Cell Res.* 1976. V. 107. P. 71–77.
- Kafiani C.A., Timofeeva M.Ya., Neufakh A.A. et al. RNA synthesis in the early embryogenesis of a fish (*Misgurnus fossilis*) // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1969. V. 21. P. 295–308.
- Kageyama T., Sirakami K.I. Circus movement in dissociated embryonic cells of amphibia, with special reference to its velocity // *Zool. Mag.* 1976. V. 85. P. 169–172.
- Kane D.A., Kimmel C.B. The zebrafish midblastula transition // *Development.* 1993. V. 119. P. 447–456.
- Kane D.A., Warga R.M., Kimmel C.B. Mitotic domains in the early embryo of the zebrafish // *Nature (L.).* 1992. V. 360. P. 735–737.
- Kane D.A., Hammerschmidt M., Mullins M.C. et al. The zebrafish epiboly mutants // *Development.* 1996. V. 123. P. 47–55.
- Kane D.A., McFarland K.N., Warga R.M. Mutations in half baked/E-cadherin block cell behaviors that are necessary for teleost epiboly // *Ibid.* 2005. V. 132. P. 1105–1116.
- Korzh V., Burakova T., Mazin A., Neyfakh A. Activation of genetic apparatus of teleost fish embryos after microinjection of snRNA // *Biopolimers Cell.* 1985. V. 1. P. 14–20.
- Kostomarova A.A. Loach *Misgurnus fossilis* L. // *Animal species for developmental studies.* V. 2 / Eds. Dettlaff T.A., Vassetzky S.G. N.Y.: Kluwer Acad. Publ., 1990.
- Mangold O., Peters T. Über die Wirkung gleicher Röntgendosen auf verschiedene Stadien der Entwicklung von *Triton alpestris* // *Beitr. Path. Anat.* 1956. Bd. 116. S. 480–498.
- Mathavan S., Lee S., Mak A. et al. Transcriptome analysis of zebrafish embryogenesis using microarrays // *PLOS Genet.* 2005. V. 1. P. e29.
- Moore J.M. Abnormal combinations of nuclear and cytoplasmic systems in frogs and toads // *Adv. Genet.* 1955. V. 7. P. 139–182.
- Morishima K., Nakayama I., Arai K. Genetic linkage map of the loach *Misgurnus anguillicaudatus* (Teleostei: Cobitidae) // *Genetica.* 2008. V. 132. P. 227–241.
- Mullins M.C., Hammerschmidt M., Kane D.A. et al. Genes establishing dorsoventral pattern formation in the zebrafish embryo: the ventral specifying genes // *Development.* 1996. V. 123. P. 81–93.
- Newport J., Kirschner M. A major developmental transition in early *Xenopus* embryos. I. Characterization and timing of cellular changes at the midblastula stage // *Cell.* 1982a. V. 30(Oct.). P. 675–686.
- Newport J., Kirschner M. II. Control of the onset of transcription // *Ibid.* 1982b. P. 687–696.
- Neyfakh A.A. X-ray inactivation of nuclei as a method for studying their function in the early development of fishes // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1959. V. 7. P. 173–192.
- Neyfakh A.A. Radiation investigation of nucleo-cytoplasmic interrelations in morphogenesis and biochemical differentiation // *Nature.* 1964. V. 201. P. 880–884.
- Neyfakh A.A. Steps in realization of genetic information in early development // *Curr. Top. Devel. Biol.* 1971. V. 6. P. 45–77.
- Neyfakh A.A., Hartl D.L. Genetic control of embryonic development: selection for faster development at elevated temperatures // *Evolution.* 1993. V. 47. P. 1625–1631.
- Neyfakh A.A., Rott N.N. A quantitative approach to the detection of nuclear activity after differential damage to nucleus and cytoplasm in early development // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1968. V. 20. P. 129–140.
- Noh J.K., Cho K.N., Nam Y.K. et al. Genomic organization and sequence of the mud loach (*Misgurnus mizolepis*) growth hormone gene: a comparative analysis of teleost growth hormone genes // *Mol. Cells.* 1999. V. 9. P. 638–645.
- O'Boyle S., Bree R.T., McLoughlin S. et al. Identification of zygotic genes expressed at the midblastula transition in zebrafish // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2007. V. 358. P. 462–468.
- Robbins L. Maternal-zygotic lethal interactions in *Drosophila melanogaster*: the effects of deficiencies in the zeste-white region of the X chromosome // *Genetics.* 1980. V. 96. P. 187–200.
- Robbins L. Developmental use of gene products in *Drosophila*: the maternal-zygotic transition // *Ibid.* 1984. V. 108. P. 361–375.
- Rott N.N., Sheveleva G.A. Changes in the rate of cell divisions in the course of early development of diploid and haploid loach embryos // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1968. V. 20. P. 141–50.
- Sanides F. Die lethale und teratogene Wirkung von Röntgenstrahlen auf ungefurchte Keime und Gastrulen von *Triton alpestris* in verschiedenem Milieu // *Biol. Zbl.* 1956. V. 75. P. 149–177.

- Satoh N.* Metachronous cleavage and initiation of gastrulation in amphibian embryos // *Devel. Growth. Diff.* 1977. V. 19. P. 111–118.
- Schier A.F.* The maternal-zygotic transition: death and birth of RNAs // *Science*. 2007. V. 316. P. 406–407.
- Schonmann W.* Der Diploide Bastard Triton palmatus x Salamandra // *Roux's Arch. Entwicklungsbiol.* 1938. V. 138. P. 345–375.
- Signoret J., Lefresne J.* Contribution a l'etude de la segmentation de l'oeuf d'axolotl. I. Definition de la transition blastuleenne // *Ann. Embryol. Morphogen.* 1971. V. 4. P. 113–123.
- Spirin A.S., Belitsina N.V., Aitkhozhin M.A.* Messenger RNA in early embryogenesis // *Fed. Proc.* 1965. V. 24. P. T907–915.
- Streisinger G., Walker C., Dower N. et al.* Production of clones of homozygous diploid zebra fish (*Brachydanio rerio*) // *Nature*. 1981. V. 291. P. 293–296.
- Suzuki Y., Osada M., Watanabe A.* Cytologic and electron microscopic studies on the intestinal respiration of the loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) // *Arch. Histol. Jpn.* 1963. V. 23. P. 431–446.
- Trinkaus J.P.* The midblastula transition, the YSL transition and the onset of gastrulation in *Fundulus* // *Development*. 1992. Suppl. P. 75–80.
- Trinkaus J.P., Erickson C.A.* Locomotion of *Fundulus* deep cells during gastrulation // *Am. Zool.* 1983. V. 21. P. 401–411.
- Wagner D.S., Dosch R., Mintzer K.A. et al.* Maternal control of development at the midblastula transition and beyond: mutants from the zebrafish // *Devel. Cell*. 2004. V. 6. P. 781–790.
- Zhu Z., Xu K., Li G. et al.* Biological effects of human growth hormone gene microinjected into the fertilized eggs of loach, *Misgurnus anguillicaudatus* (Cantor) // *Chin. Sci. Bull.* 1986. V. 31. P. 988–990.

В. П. Корж, А. А. Минин

E-mail: mininand2002@yahoo.com