

УДК 591

МИНОГИ – “ЖИВЫЕ ИСКОПАЕМЫЕ” В ИССЛЕДОВАНИЯХ РАННЕГО РАЗВИТИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ ПОЗВОНОЧНЫХ

© 2018 г. А. В. Байрамов^а*, Г. В. Ермакова^а, А. В. Кучерявый^б, А. Г. Зарайский^а

^аФедеральное государственное учреждение науки Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Россия 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

^бФедеральное государственное учреждение науки Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Россия 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33

*E-mail: andrbayr@gmail.com

Поступила в редакцию 12.09.2018 г.

Окончательный вариант получен 23.10.2018 г.

Бесчелюстные, как наиболее древние из ныне живущих позвоночных, вызывают неуклонно возрастающий интерес в качестве объекта исследований базовых процессов онтогенеза позвоночных. Из двух классов бесчелюстных, миног и миксин, миноги были более доступны для исследователей на протяжении ста с лишним лет. В последние же два десятилетия стали возможны исследования функционального и эволюционного аспектов их раннего онтогенеза на молекулярном уровне. Большой интерес представляют исследования особенностей миног как древних представителей позвоночных и сопоставление их с более современными представителями группы – челюстноротыми. Молекулярные исследования могут позволить понять эволюционные механизмы появления и развития отдельных уникальных структур позвоночных. Одним из важнейших ароморфозов позвоночных стало появление конечного мозга, который впервые обнаруживается именно у миног. Развиваясь и совершенствуясь в ходе эволюции, конечный мозг обеспечил возможность реализации высших форм нервной деятельности у позвоночных, в том числе, у человека. Важными также представляются исследования молекулярных механизмов таких базовых событий онтогенеза миног и других позвоночных, как ранняя зародышевая дифференцировка и нейральная индукция. В свою очередь, исследования хорошо развитой у миног способности к регенерации позволяют надеяться на возможность хотя бы частичного применения получаемых знаний в будущей медицинской практике. Настоящая статья посвящена обзору последних данных о молекулярных аспектах раннего развития конечного мозга, зародышевой дифференцировки и регенерации миног.

Ключевые слова: круглоротые, миноги, развитие конечного мозга, нейральная индукция, ранняя зародышевая дифференцировка, регенерация

DOI: 10.1134/S0475145018080013

ВВЕДЕНИЕ

Миноги, как наиболее древние из ныне живущих позвоночных, представляют неуклонно возрастающий в последнее время интерес в качестве объекта для исследований базовых процессов онтогенеза позвоночных.

Согласно современным представлениям, разделение бесчелюстных и челюстноротых произошло на самых ранних этапах эволюции хордовых в палеозое. По ряду оценок, это разделение могло произойти еще в кембрийском периоде, то есть около 535–462 млн лет назад (Janvier, 2006; Kuraki and Kuratani, 2006; Feinberg and Mallatt, 2013). Наиболее древним из обнаруженных на сегодняшний день видов миног является *Priscomyzon riniensis*, описанный в 2006 г. (Gess et al., 2006). Авторы отмечают, что у этого девонского представителя миног уже присутствовали характер-

ные морфологические признаки группы, такие как, круглая воронка с зубами и жаберный аппарат. Возраст этого ископаемого из Южной Африки составляет около 360 млн лет.

Дискуссионным долгое время являлся вопрос о филогенетическом родстве миног, миксин и челюстноротых. По одной из версий сестринскими группами являются миноги и челюстноротые, в противовес миксином, однако в настоящее время большую поддержку получила гипотеза о том, что круглоротые являются монофилетической группой, и их разделение с челюстноротыми произошло раньше разделения на миног и миксин, которое ориентировочно датируется 470–390 млн лет назад (Kuraki and Kuratani, 2006; Osorio and Retaux, 2007). Сходства в развитии миног и миксин также являются аргументом в поддержку их монофилетического происхождения (Oisi et al., 2013).

С эволюционной точки зрения, круглоротые являются крайне интересным объектом исследований в силу своей архаичности. Важным преимуществом миног перед миксинами в качестве лабораторного объекта является их относительная доступность. Эта доступность имеет свои ограничения, и она несравнима с доступностью широко распространенных лабораторных объектов, таких как шпорцевая лягушка, костистые рыбы или мыши, но, с другой стороны, до совсем недавнего времени, на протяжении последних более чем 100 лет, живых зародышей миксин исследователям удавалось получить всего несколько раз. В 1864 г. Королевская академия Копенгагена даже объявила специальную премию за успешное исследование развития атлантической миксины (*Myxine glutinosa*), однако премия эта так и осталась не востребовавшей и была официально отозвана в 1980-х годах (Martini and Flescher, 2002). Основная сложность связана с особенностями жизни миксин, которые являются глубоководными, причем разные виды обитают на разных глубинах. Систематическое изучение развития миксин в лаборатории было начато лишь после 2006 г. группой японских исследователей под руководством проф. Куратани (Ota and Kuratani, 2006; Ota et al., 2007; Oisi et al., 2013; Sugahara et al., 2016). С учетом подобной труднодоступности взрослых особей и, особенно, зародышей миксин, миноги в течение последнего столетия являлись единственными представителями бесчелюстных, пригодными для исследований онтогенеза и ранних этапов эволюции позвоночных.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ГРУППЕ

На сегодняшний день описано около 40 видов миног, живущих в умеренных широтах обоих полушарий (Repaud, 2011). Представители всех видов миног размножаются лишь один раз в жизни. Инкубация икры в естественных условиях происходит на галечниковых грунтах при температуре воды 11–18°C. Продолжительность инкубации и скорость эмбрионального развития зависят от температуры воды. Во время искусственной инкубации при температуре воды 14°C выход предличинок речной миноги наблюдали на 14–18 сут после осеменения (Цимбалов и др., 2018), а при изменениях температуры в диапазоне 11–15°C развитие до вылупления может затягиваться до 28 сут (Hume et al., 2013). Эмбриональное развитие миног сравнительно долгое по сравнению со стандартными лабораторными моделями, такими как рыбы и амфибии, что может позволить изучить последовательности событий в раннем развитии. Таблицы развития составлены для нескольких видов миног: *Ichthyomyzon fossor*, *I. castaneus*, *I. unicupsis* (Smith et al., 1968) *Petromyzon marinus* (Piavis, 1961; Smith et al., 1968; Richardson and Wright, 2003) и

для *Lethenteron appendix* (Smith et al., 1968) *L. reissneri*, (Tahara, 1988), *L. camtschaticum* (Kuratani et al., 2001), *Entosphenus tridentatus* (Reyes, 2008). Обзоры по анатомии развития опубликованы, например, Ричардсоном с соавторами (Richardson et al., 2010).

Через несколько дней после вылупления личинки миног – пескоройки покидают гнезда и расселяются по речной системе (Павлов и др., 2014), где проводят по разным данным от трех до пяти лет.

С точки зрения строения тела миноги имеют ряд общих с челюстноротыми признаков, такие как головной и спинной мозг, хорду, череп, глоточные арки, производные сомитов. В то же время у них есть ряд существенных отличий – рот-присоска, формирующий в ходе метаморфоза, открытый пинеальный орган, два полукружных канала во внутреннем ухе, иное строение глотки, отсутствуют челюсти и парные конечности (Kuratani et al., 2002; Osorio and Retaux, 2007).

С эволюционно-эмбриологической точки зрения интересным является исследование особенностей миног как древних представителей позвоночных и сопоставление их с челюстноротыми, что может позволить понять эволюционные механизмы появления и развития отдельных уникальных структур позвоночных.

Генетической основой ряда ароморфозов и возникновения новых структур позвоночных могли стать дубликации геномов. Вопрос о том, в какой момент в эволюции они происходили, активно обсуждался в последнее время и важную роль тут играл анализ кластеров *Hox*-генов у разных групп животных. Большинство челюстноротых содержат четыре локуса *Hox* и *ParaHox* генов, тогда как ланцетник, наиболее примитивный представитель хордовых, содержит всего по одному локусу этих генов. Происхождение четырех локусов у челюстноротых объяснялось двумя раундами полногеномной дубликации на ранних этапах эволюции (Putnam et al., 2008). Как было показано, в геноме миног, в отличие от челюстноротых, содержится, по меньшей мере, шесть локусов гена *Hox* (Force et al., 2002; Mehta et al., 2013), что может указывать на дополнительный раунд дубликации этих генов у миног. Однако при этом у миног было обнаружено только два локуса *ParaHox* генов (*Gsx*, *Pdx*, и *Cdx*). Эти данные, в свою очередь, говорят о том, что дубликация *Hox* генов у миног, вероятно, являлась результатом не полногеномной дубликации, а скорее частичной, произошла уже после разделения эволюционных линий миног и челюстноротых (Zhang et al., 2017). Согласно этой точке зрения, общим у бесчелюстных и челюстноротых был один раунд полногеномной дубликации, а в дальнейшем дубликации происходили в этих группах независимо.

Исходя из этого, миноги, с одной стороны, интересны возможностью изучения их общих с че-

люстноротыми признаков, выступая в качестве наиболее эволюционно архаичных позвоночных. С другой – их можно рассматривать и в качестве внешней группы при изучении эволюционных инноваций челюстноротых. К первому ряду вопросов относятся исследования нервной системы миног и их головного мозга, способности к регенерации, наблюдающейся у ряда низших челюстноротых, особенности адаптивного иммунитета. Примером второй группы вопросов является исследование происхождения челюстей и парных конечностей.

МИНОГИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ РАЗВИТИЯ КОНЕЧНОГО МОЗГА ПОЗВОНОЧНЫХ

Одним из важнейших ароморфозов позвоночных стало появление конечного мозга или теленцефалона – рострального подотдела переднего мозга, который, развиваясь и совершенствуясь в ходе эволюции, обеспечил возможность реализации высших форм нервной деятельности, наблюдаемых у позвоночных и человека. В связи с этим, большое внимание исследователей привлекает строение головного мозга миног, и особенно конечного мозга, который эволюционно впервые появляется именно у этой группы животных.

В онтогенезе закладка конечного мозга у позвоночных происходит на самых ранних этапах, когда передняя часть нервной трубки дифференцируется на три мозговых пузыря: прозенцефалон, как зачаток будущего переднего мозга, мезенцефалон – будущий средний мозг и ромбэнцефалон – будущий задний мозг. Передний мозг в дальнейшем дифференцируется, формируя конечный мозг и промежуточный мозг (диэнцефалон). Конечный мозг, в свою очередь, подразделяется на дорзальный отдел, паллиум, который дает начало структурам коры или мантии мозга и вентральный отдел или субпаллиум, включающий подкорковые структуры, из которых развиваются базальные ядра мозга. В ходе развития подкорковых структур формируются медиальный и латеральный ганглионарные бугорки, которые дают начало стриатуму и паллидуму соответственно (Sugahara et al., 2017).

Развитие структур и отделов мозга модулируется экспрессией соответствующих регуляторных генов, кодирующих транскрипционные факторы и сигнальные молекулы. В силу этого, каждый из отделов и подотделов мозга может быть охарактеризован экспрессией тех или иных специфических транскрипционных регуляторов, как показывает практика, достаточно консервативных в разных классах позвоночных. Так, в паллиуме обнаруживается экспрессия транскрипционных факторов *Emx1/2* и *Pax6*, вовлеченных в регуляцию роста и дифференцировки этого отдела, фактора *Tbr1*, вовлеченного в дифференцировку глутаматэргиче-

ских нейронов. В субпаллиуме наблюдается экспрессия генов семейства *Dlx*, модулирующих развитие ГАМК-эргических нейронов, источником которых является медиальный ганглионарный бугорок (Marin and Rubenstein, 2001; Medina, 2009).

Морфологически головной мозг миног похож на мозг костистых рыб, за исключением ряда особенностей, таких как хорошо развитый эпифиз, расположенный под назальным отверстием, и очень слабо развитый мозжечок (Sugahara et al., 2017). При исследовании геноархитектуры конечного мозга миног, в его дорсальной части была обнаружена экспрессия генов *Pax6* (Murakami et al., 2001; Derobert et al., 2002) и *Emx* (Tank et al., 2009), а в вентральной – генов *Dlx* (Myojin et al., 2001; Murakami et al., 2001; Neidert et al., 2002; рис. 1). Обнаружение зон экспрессии *Pax6* и *Dlx* и стало на ранних этапах исследований основным свидетельством наличия у миног структур, гомологичных конечному мозгу челюстноротых. При этом отмечалось, что кора и гипоталамус у миног развиты еще слабо (Murakami et al., 2005). Долгое время у миног считались отсутствующими структуры медиального ганглионарного бугорка (компонента базальных ядер конечного мозга) и ромбической губы – зачатка будущего мозжечка, что склоняло исследователей к мнению о возникновении этих структур у челюстноротых уже после их отделения в эволюции от бесчелюстных (Sugahara et al., 2017).

Несмотря на важность исследования особенностей экспрессии генов у миног с точки зрения фундаментальных представлений о возникновении и эволюции отдельных структур и органов позвоночных, широкоформатного секвенирования транскриптома миног до настоящего времени в мире не проведено. Вероятно, это может быть связано со сложностью объекта для подробных лабораторных исследований – жесткая сезонность и особенности состава нуклеиновых кислот (повышенное среднее содержание GC-пар и локальные GC-шпильки), затрудняющие применение стандартных лабораторных методик. В 2013 г. был опубликован секвенированный геном двух видов миног: *Lethenteron camtschaticum* (<http://jlampreygenome.imcb.a-star.edu.sg/>) и *Petromyzon marinus* (Smith et al., 2013), хотя, как писали авторы сразу и, как подтвердили последующие работы, сиквенс оказался неполным (Baigramov et al., 2016).

Поиск консервативных для позвоночных переднеголовных генов у миног, в сочетании с исследованиями на миксинах, привели к тому, что в последние годы у миног был обнаружен ряд новых для них генов, что внесло коррективы в сложившуюся ранее картину геноархитектуры передних отделов мозга (рис. 1г). Были найдены два ортолога гена *Nkx2.1* – гены *Nkx2.1/2.4B* и *Nkx2.1/2.4C*, экспрессия которых наблюдается в вентральной зоне подкорковой области конечного мозга. Посколь-

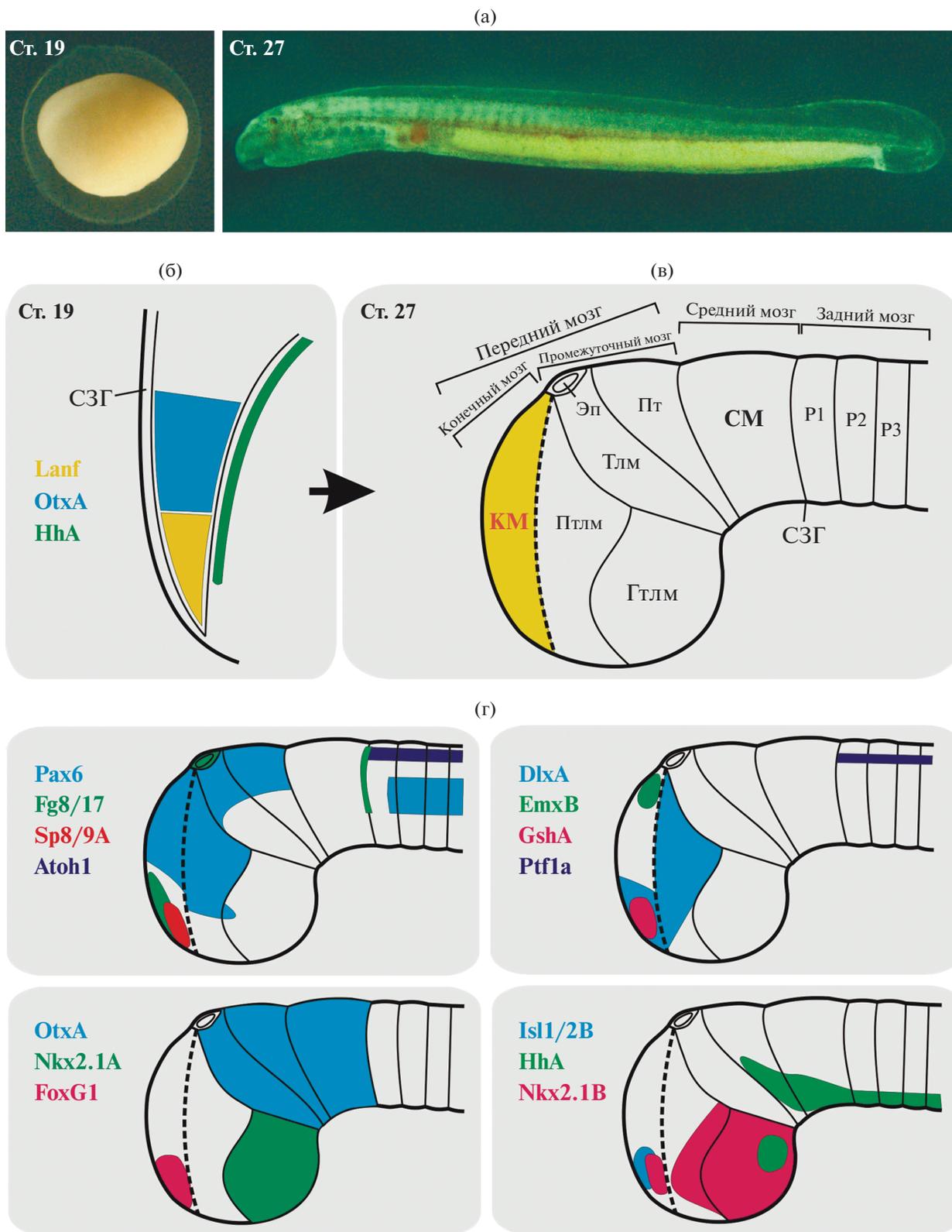


Рис. 1. Строение и геноархитектура головного мозга миноги (по Murakami et al., 2001, 2002; Sugahara et al., 2016; Bayramov et al., 2016). Стадии развития приведены по Tahara, 1988. (а) зародыши речной миноги *Lampetra fluviatilis* (на стадиях 19 и 27). (б) закладка переднеголовных структур на стадии поздней нейрулы (стадия 19) и экспрессия ранних переднеголовных генов. (в) морфология и основные отделы головного мозга миноги на стадии 27. (г) области экспрессии описанных в литературе переднеголовных генов маркеров на стадии 27. КМ – конечный мозг; ГТЛМ – гипоталамус; ПТЛМ – преталамус; ТЛМ – таламус; Пт – претектум; СМ – средний мозг; С3Г – граница среднего и заднего мозга; P1, P2, P3 – ромбомеры 1, 2, 3; Эп – эпифиз.

ку у позвоночных ген *Nkx2.1* описан в качестве маркера медиального ганглионарного бугорка (Sussell et al., 1999), эта находка указывает на наличие у миног структур, гомологичных медиальному ганглионарному бугорку челюстноротых, из которого, как уже отмечалось, развивается двигательный центр паллидум, ранее считавшийся отсутствующим у бесчелюстных (Sugahara et al., 2016).

В области заднего мозга у миног были обнаружены гомологи генов, участвующих в развитии ромбической губы и мозжечка челюстноротых – гены *Atoh1*, *Wnt1* и *Ptf1a* (Wullimann et al., 2011). Это указывает на то, что генетические основы формирования этой структуры мозга, морфологически отсутствующей у бесчелюстных, могли сформироваться еще до эволюционного разделения бесчелюстных и челюстноротых.

Интересно при этом, что экспрессия у миног гена *Pax6* и его недавно описанного гомолога *Pax6B* (Feiner et al., 2014), не была обнаружена в дорсальной части заднего мозга, где этот ген в норме экспрессируется у челюстноротых (Sugahara et al., 2017).

Экспрессия раннего регулятора развития мозга – гена *Otx* у миног, начинается на самых ранних этапах онтогенеза, в районе спинной губы blastopora, а у личинки наблюдается в области переднего и среднего отделов мозга, до границы между средним и задним мозгом (Tomsa and Langeland, 1999; Suda et al., 2009).

Еще одним важнейшим маркером и регулятором развития конечного мозга является ген *FoxG1*. Паттерн экспрессии в области теленцефалона консервативен у разных групп позвоночных, а нарушения его экспрессии приводят к практически полной утрате структур конечного мозга (Xuan et al., 1995, Kumamoto and Hanashima, 2017). У миног экспрессия *FoxG1* обнаруживается начиная со стадии 25 в области вентрального теленцефалона. При том, что пространственно экспрессия *FoxG1* у миног аналогична экспрессии у челюстноротых, однако по сравнению с амфибиями активация экспрессии происходит на более поздних стадиях развития (Вагамов et al., 2016).

В 2015 г. был также обнаружен и клонирован гомолог одного из ключевых регуляторов развития переднего мозга позвоночных – гена *Anf/Hes1* у трех видов миног *Lethenteron camtschaticum*, *Lamprologus fluviatilis* и *Petromyzon marinus* (Вагамов et al., 2016, Байрамов и др., 2017). Ранее, в серии работ на амфибиях было показано, что в клетках зачатка переднего мозга белок *Anf* играет роль специфического репрессора транскрипции, подавляя экспрессию генов, индуцирующих дифференцировку задних отделов мозга (Ermakova et al., 1999; Eroshkin et al., 2002; Martynova et al., 2004; Вагамов et al., 2004; Ermakova et al., 2007). Исходя из этого, была выдвинута гипотеза о том, что репрессорная актив-

ность *Anf* в передней части зачатка центральной нервной системы у предков позвоночных обеспечила образование в этом регионе особой зоны, клетки которой оказались свободны от инструктирующего влияния генов, направляющих ее дифференцировку по пути формирования задних регионов нервной системы. В результате, эта передняя зона нейрального зачатка, экспрессирующая *Anf*, получила свободу эволюционировать в новом направлении, что и привело, в конце концов, к образованию переднего мозга. Обнаружение гена *Lanf* (*Lamprologus Anf*) у миног, как представителей самой эволюционно древней группы позвоночных, у которых описаны структуры конечного мозга, явилось важным подтверждением этой гипотезы. Проведенные функциональные исследования гена *Lanf* показали, что по своим свойствам он сходен с генами *Anf* челюстноротых, обладает ингибиторной активностью, подавляя экспрессию гена *Otx* и усиливая экспрессию ключевого регулятора развития конечного мозга – гена *FoxG1*. Это указывает на то, что появление генов класса *Anf* было существенным, если не ключевым, фактором в возникновении у позвоночных структур конечного мозга (Вагамов et al., 2016; рис. 2).

Строение мозга личинки миноги и области экспрессии, обнаруженных на сегодняшний день головных генов маркеров представлены на рис. 1.

МИНОГИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЗАКЛАДКИ ЗАРОДЫШЕВЫХ СЛОЕВ И НЕЙРАЛЬНОЙ ИНДУКЦИИ

Исследования самых ранних этапов зародышевой дифференцировки и закладки будущей нервной системы позвоночных в последнее время приносят много новых данных, не всегда укладывающихся в сложившиеся ранее представления. Поэтому изучение особенностей ранних этапов онтогенеза зародышей миног и нейральной индукции у этой группы животных с целью поиска базовых для позвоночных сценариев и механизмов ранней тканевой дифференцировки выглядят перспективными.

Классическая модель нейральной индукции, включая понятие “организатора”, берет свое начало с экспериментов Г. Шпеманна и Х. Мангольд (Spemann and Mangold, 1924), проведенных на зародышах амфибий. Организатор в этой парадигме представляет собой группу клеток, способную индуцировать у реципиента развитие полной оси тела, включая нервную пластинку, а также стимулировать конвергенцию и вытягивание прилегающих групп клеток (Harland and Gerhard, 1997; Ariaz and Stevenson, 2018). Молекулярный анализ Шпеманновского организатора (дорсальной губы blastopora) у зародышей шпорцевой лягушки показал, что он выступает в качестве источника сигнальных факторов и его индуктивный потенциал отражает

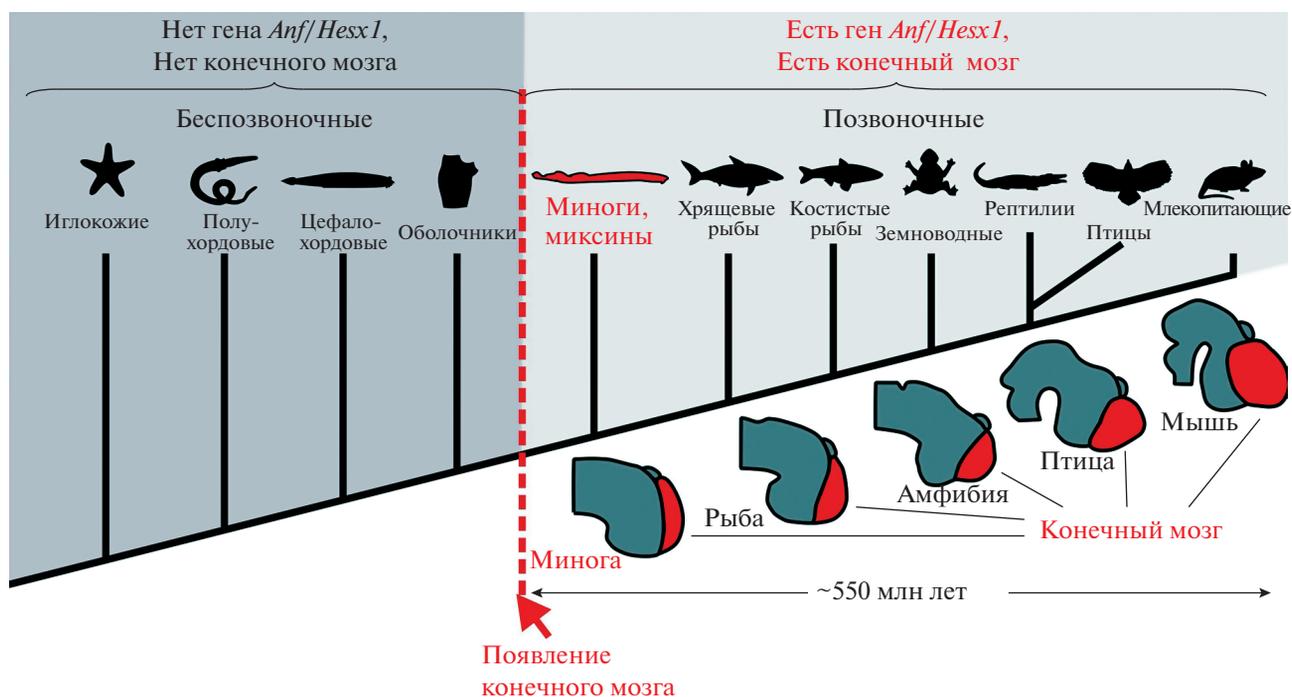


Рис. 2. Появление генов класса *Anf/Hesx1* у предковых позвоночных могло стать ключевым фактором возникновения у них структур конечного мозга (по Bayramov et al., 2016).

активность этих факторов. Этими сигнальными факторами являются ингибиторы BMP, Nodal и Wnt сигнальных каскадов (De Robertis et al., 2001).

Поиск организаторов у представителей других классов позвоночных показал, что у млекопитающих генезовский узелок способен индуцировать развитие неполных осевых структур, что стало свидетельством активности узелка в качестве организатора (Beddington, 1994). Однако вопрос функциональной полноценности узелка в качестве организатора остается пока дискуссионным, поскольку при пересадках в мышинных зародышах он обладает очень ограниченной способностью вызывать переднюю нейрализацию, а утрата узелка не оказывает влияния на закладку нервной ткани (Ariaz and Stevenson, 2018).

У птиц генезовский узелок обладает способностью индуцировать образование осевых структур, а передний край развивающейся первичной полосы проявляет как нейрализующую активность, так и способность индуцировать развитие комплекса осевых структур (Bachvarova et al., 1998).

У костистых рыб зародышевый щиток при трансплантации может индуцировать формирование эктопических головных и туловищных структур (Shih and Fraser, 1996), причем было показано, что полный спектр свойств данного организатора может быть воспроизведен путем подавления сигналов Nodal и BMP (Xu et al., 2014).

Одним из возможных объяснений наблюдаемого разнообразия свойств организаторов у представителей разных классов позвоночных может стать различие в пространственной структуре зародышей и формах их дробления. Пространственно-временная цельность классического шпемановского организатора амфибий выглядит в этом ряду скорее частным случаем, чем базовым сценарием (Ariaz and Stevenson, 2018).

Исследования особенностей закладки зародышевых слоев позвоночных и роли *Sox* генов в этих процессах также ставят под вопрос то, насколько наблюдаемая у амфибий картина отражает предковое для позвоночных состояние (Takeuchi et al., 2009).

Наблюдаемая вариабельность механизмов эмбриональной индукции и путей их регуляции у позвоночных повышает интерес к исследованию этих процессов у миног, как наиболее эволюционно древних организмов группы.

Исследования экспрессии материнских генов *SoxB* и *SoxF* у морской миноги показали, что, несмотря на внешнее сходство раннего дробления зародышей миног и амфибий, на вегетативном полюсе у миног, в отличие от амфибий, имеется внезародышевая желтковая масса (рис. 3), в которой отсутствует экспрессия *Sox* генов (Cattell et al., 2012). Эти данные подтверждаются и анализом материнской экспрессии гена *eomes*, который у костистых рыб на ранних стадиях обнаруживается во всей будущей бластодерме, а перед началом

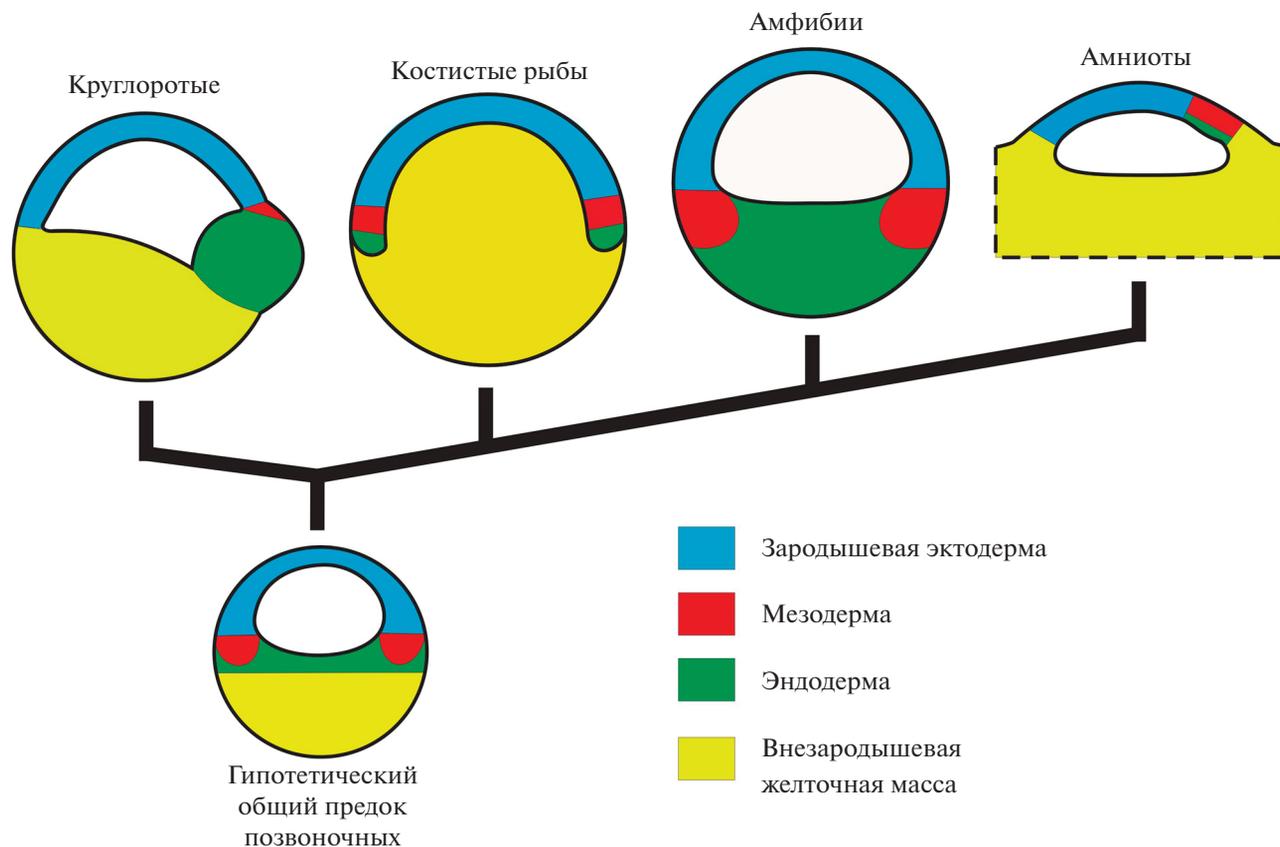


Рис. 3. Схема зародышевых слоев на стадии ранней гастролы у разных групп позвоночных (по Takeuchi et al., 2009).

гастрюляции локализуется в маргинальной зоне, дающей впоследствии начало эндодерме и мезодерме. У миног экспрессия *eomes* также обнаруживается в анимальных blastomeres на стадии морулы и в маргинальной зоне на стадии гастролы. При этом, в вегетативных blastomeres у миноги, также как и в желточной массе у костистых рыб, экспрессии *eomes* не обнаруживается в вегетативных blastomeres (Vjornson et al, 2005; Takeuchi et al., 2009). Транскрипционный фактор Tbx16/VegT, играющий важную роль в закладке зародышевых слоев у *Xenopus* (Zhang et al., 1998), в геноме миног обнаружен не был.

По количеству и распределению желтка в яйцеклетке миноги занимают промежуточное положение между богатыми желтком яйцеклетками костистых рыб и птиц с меробластическим типом дробления и более бедными желтком яйцеклетками амфибий с голобластическим дроблением. Это может быть отражением эволюционной древности миног. Предполагается, что голобластический тип дробления миног, при котором вегетативные blastomeres являются внезародышевыми питательными желтковыми клетками, мог быть предковым для позвоночных (рис. 3), а голобластическое дробление амфибий, при котором все blastomeres входят в

состав зародышевых слоев, появился вторично (Takeuchi et al., 2009). Меробластическое дробление костистых рыб и амниот (рептилии, птицы), в свою очередь, возникало в каждой из групп независимо (Arendt and Nubler-Jung, 1999).

Исследование регуляторных каскадов и сигнальных белков, работающих на ранних этапах нейральной индукции и при тканевой дифференцировки у миног, представляет большой интерес для понимания механизмов этих процессов у представителей более высокоорганизованных классов позвоночных.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГЕНЕРАЦИИ МИНОГ

Еще одним направлением в исследованиях миног является изучение молекулярных основ регенерации у этих животных. Регенерация – процесс восстановления структур, от части клетки до частей тела, после естественного изнашивания или случайной утраты (Голиченков и др., 2004). У взрослых млекопитающих способность к безшрамовой регенерации тканей отсутствует (Gurtner et al., 2008), и описана способность функционального восстановления лишь некоторых органов, напри-

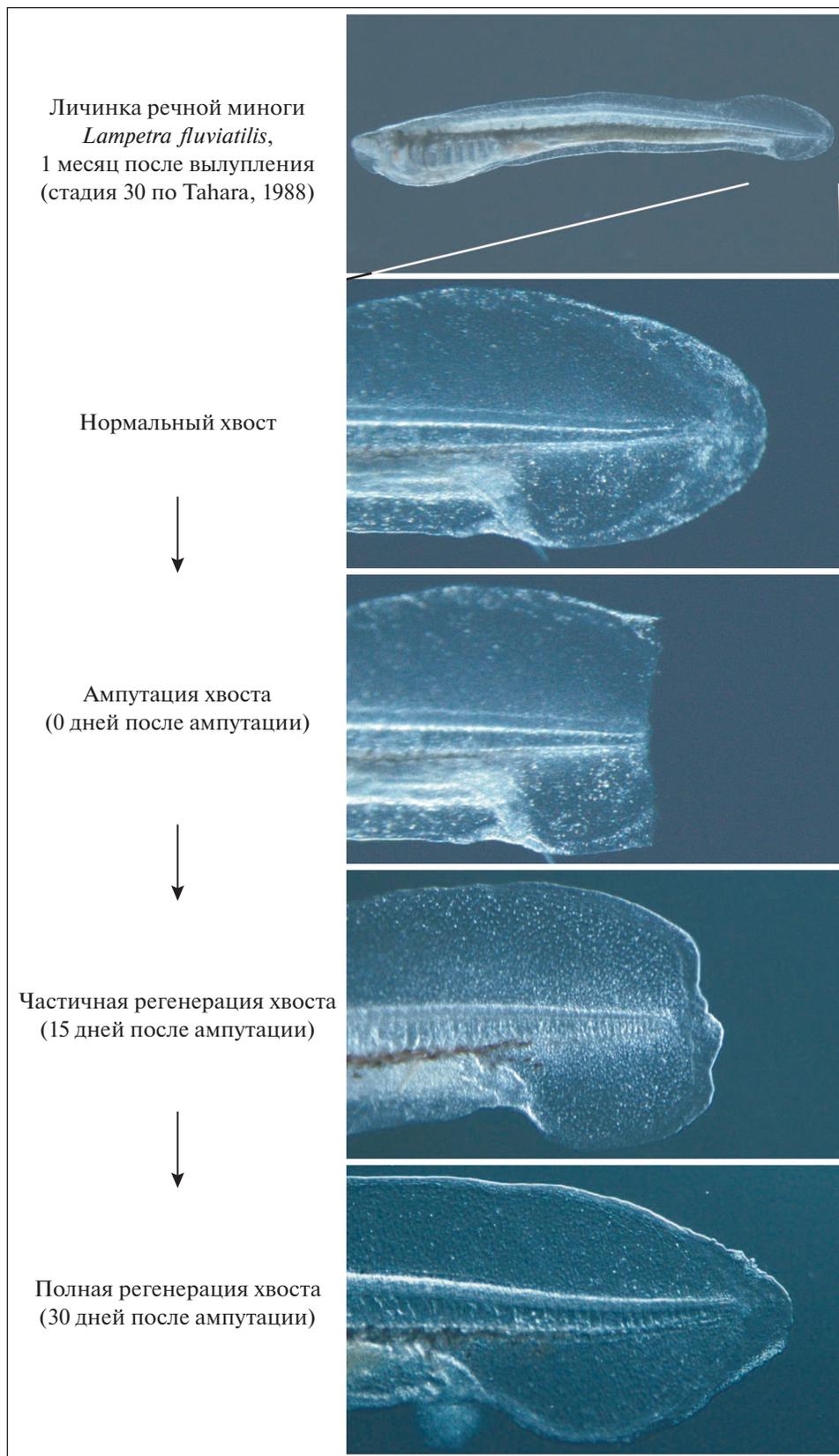


Рис. 4. Регенерация ампутированного хвоста речной миноги *Lampetra fluviatilis*.

мер, печени, а регенерация центральной нервной системы происходит очень слабо (Hugnot and Franzer, 2011). В то же время представители других классов позвоночных могут восстанавливать ткани, структуры и органы даже во взрослом состоянии (Seifert and Maden, 2014). Так, рыбы могут регенерировать плавники и сердце, хвостатые амфибии прекрасно заживают раны и регенерируют конечности, хвост, хрусталик и сетчатку (Godwin, 2014), успешно восстанавливают спинной мозг (Diaz Quiroz and Echeverri, 2013). Классическим объектом в изучении регенерации позвоночных на протяжении нескольких десятилетий были зародыши шпорцевой лягушки, которые на ранних стадиях развития могут регенерировать конечности и хвост без образования шрамов (Yokohama et al., 2011) и, подобно рыбам, восстанавливают спинной мозг после повреждений (Edwards-Faret et al., 2017). При этом в ходе онтогенеза способность к регенерации у амфибий утрачивается, заживление ран у взрослых животных происходит, как и у млекопитающих, путем образования шрамов (Bertolotti et al., 2013). Таким образом, шпорцевая лягушка, интересна в исследованиях механизмов регуляции регенерации в первую очередь как объект с промежуточным регенерационным потенциалом, меняющимся в течение онтогенеза (Li et al., 2016). На техническом уровне зародыши шпорцевой лягушки обладают целым спектром удобных свойств, объясняющих популярность этой модели. Тут сказывается простота лабораторного содержания, возможность получения большого количества зародышей в любое время года путем искусственного оплодотворения, отсекаемый и опубликованный геном, отработанные трансгенные технологии, возможность редактирования генома (Chen et al., 2014). У миног регенерация была описана на морфологическом уровне более 50 лет назад (Niazi, 1963). Было показано, что личинки двух видов миног *Petromyzon marinus* и *Lethenteron appendix* способны регенерировать ампутированный хвост. Такой же способностью обладают и личинки речной миноги *Lampetra fuviatilis* (рис. 4). Позже было показано, что взрослые особи миног могут регенерировать и восстанавливать функциональность спинного мозга после травмы (Cohen et al., 1988; Lurie and Selzer 1991; Tanaka and Ferretti, 2009; Parker, 2017). Изучение молекулярных аспектов регенерации миног может дать новую информацию о механизмах регенерации позвоночных в целом, вероятных причинах утраты этой способности у высших позвоночных и потенциальных подходах для направленного восстановления этих возможностей в медицинских целях. На молекулярном уровне было показано, что при регенерации спинного мозга у позвоночных реагируются сигнальные каскады, вовлеченные в изначальное развитие ЦНС, такие как Wnt, BMP, Hh каскады (Vergara et al., 2005; Cardozo et al.,

2017). Исследование изменений уровней экспрессии генов, связанных с регенерацией при травме спинного мозга у миног показало, что многие из активируемых при регенерации генов относятся к участникам канонического и неканонического Wnt каскадов, а также факторам, активирующим рост аксонов (Herman et al., 2018). Это указывает на то, что при регенерации у миног, по всей видимости, проявляют активность транскрипционные факторы и пути высоко консервативные для позвоночных в целом (Smith et al., 2011; Lerch et al., 2014; Chandran et al., 2016). Важность канонического Wnt/beta catenin каскада для успешной регенерации спинного мозга костистых рыб была недавно показана (Strand et al., 2016). На глубокий эволюционный консерватизм вовлеченности Wnt сигнала в регенерацию указывает обнаружение активации этого каскада при регенерации головных структур полухордовых (Luttrell et al., 2016). Есть надежда, что будущие функциональные исследования транскрипционных регуляторов и сигнальных каскадов, опирающиеся на уже полученные данные по дифференциальной экспрессии генов при регенерации, позволят более глубоко понять механизмы регуляции регенерационных процессов и применять эти знания в медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно отметить, что в последнее время интерес к миногам, как к не вполне традиционному, но перспективному объекту для лабораторных исследований, неуклонно возрастает (Green et al, 2014; McCauley et al., 2015; Yang et al., 2016). С технической точки зрения этому способствуют особенности ранних этапов развития личинок и возможность применения многих современных методик. Есть возможность получения большого количества зародышей в лаборатории путем искусственного оплодотворения, микроинъекции синтетических материалов в развивающиеся зародыши *in vivo*. Фенотипические эффекты легко анализировать, поскольку зародыши инкубируются в растворе (рис. 1а) и скорость развития регулируется температурой. Доступен анализ пространственной экспрессии генов методом гибридизации *in situ* на целых зародышах (Sugahara et al., 2015), модуляция экспрессии генов путем морфолинового нокдауна (Bayramov et al., 2016) и редактирования генома с применением системы CRIPR/Cas (Square et al., 2015; Zu et al., 2016). Таким образом, эти возможности отчасти компенсируют описанные выше трудности в работе с миногами в лаборатории и позволяют в перспективе рассчитывать на получение новых данных об эволюционной истории уникальных для позвоночных структур.

Работа выполнена за счет гранта РФФИ (проект № 18-04-00015). Эксперименты по созданию модели регенерации хвоста речной миноги, представленной на рис. 4, выполнены за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00131).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Arendt D., Nübler-Jung K.* Rearranging gastrulation in the name of yolk: evolution of gastrulation in yolk-rich amniote eggs // *Mech. Dev.* 1999. V. 81(1–2). P. 3–22.
- Arias A.M., Steventon B.* On the nature and function of organizers // *Development.* 2018. V. 145. P. dev159525.
- Bachvarova R.F., Skromne I., Stern C.D.* Induction of primitive streak and Hensen's node by the posterior marginal zone in the early chick embryo // *Development.* 1998. V. 125. P. 3521–3534.
- Bayramov A.V., Martynova N.Yu., Eroshkin F.M. et al.* The homeodomain-containing transcription factor X-nkx-5.1 inhibits expression of the homeobox gene Xanf-1 during the *Xenopus laevis* forebrain development // *Mechanism of Development.* 2004. V. 121. P. 1425–1441.
- Bayramov A.V., Ermakova G.V., Eroshkin F.M. et al.* The presence of the *Anf/Hesx1* homeobox in lampreys indicates that it may play important role in telencephalon emergence // *Sci. Rep.*, 2016. V. 6. P. 39849.
- Beddington R.S.* Induction of a second neural axis by the mouse node // *Development.* 1994. V. 120. P. 613–620.
- Bertolotti E., Malagoli D., Franchini A.* Skin wound healing in different aged *Xenopus laevis* // *J. of Morphology.* 2013. V. 274. P. 956–964.
- Bjornson C.R., Griffin K.J., Farr G.H. et al.* Eomesodermin is a localized maternal determinant required for endoderm induction in zebrafish // *Dev. Cell.* 2005. V. 9(4). P. 523–533.
- Cardozo M.J., Mysiak K.S., Becker T. et al.* Reduce, reuse, recycle – Developmental signals in spinal cord regeneration // *Dev. Biol.* 2017. V. 432(1). P. 53–62.
- Cattell M.V., Garnett A.T., Klymkowsky M.W. et al.* A maternally established SoxB1/SoxF axis is a conserved feature of chordate germ layer patterning // *Evol. Dev.* 2012. V. 14(1). P. 104–115.
- Chandran V., Coppola G., Nawabi H. et al.* A Systems-Level Analysis of the Peripheral Nerve Intrinsic Axonal Growth Program // *Neuron.* 2016. V. 89. P. 956–970.
- Chen Y., Love N.R., Amaya E.* Tadpole tail regeneration in *Xenopus* // *Biochem. Soc. Trans.* 2014. V. 3. P. 617–623.
- Cohen A., Mackler S., Selzer M.* Behavioral recovery following spinal transections: functional regeneration in the lamprey CNS // *Trends Neurosci.* 1988. V. 11. P. 227–231.
- De Robertis E.M., Wessely O., Oelgeschlager M. et al.* Molecular mechanisms of cell-cell signaling by the Spemann-Mangold organizer // *Int. J. Dev. Biol.* 2001. V. 45. P. 189–197.
- Derobert Y., Baratte B., Lepage M. et al.* Pax6 expression patterns in *Lampetra fluviatilis* and *Scyliorhinus canicula* embryos suggest highly conserved roles in the early regionalization of the vertebrate brain // *Brain Res. Bull.* 2002. V. 1; 57(3–4). P. 277–280.
- Diaz Quiroz J.F., Echeverri K.* Spinal cord regeneration: where fish, frogs and salamanders lead the way, can we follow? // *Biochem. J.* 2013. V. 451. P. 353–364.
- Edwards-Faret G., Munoz R., Mendez-Olivos E.E. et al.* Spinal cord regeneration in *Xenopus laevis* // *Nat. Protoc.* 2017. V. 12. P. 372–389.
- Ermakova G.V., Alexandrova E.M., Kazanskaya O.V. et al.* The homeobox gene, Xanf-1, can control both neural differentiation and patterning in the presumptive anterior neurectoderm of the *Xenopus laevis* embryo // *Development.* 1999. V. 126. P. 4513–4523.
- Ermakova G.V., Solovieva E.A., Martynova N.Y. et al.* The homeodomain factor Xanf represses expression of genes in the presumptive rostral forebrain that specify more caudal brain regions // *Developmental Biology.* 2007. V. 307. P. 483–497.
- Eroshkin F., Kazanskaya O., Martynova N. et al.* Characterization of cis-regulatory elements of the homeobox gene Xanf-1 // *Gene.* 2002. V. 285. P. 279–286.
- Feinberg T.E., Mallatt J.* The evolutionary and genetic origins of consciousness in the Cambrian Period over 500 million years ago // *Front Psychol.* 2013. V. 4: 667. doi 10.3389/fpsyg.2013.00667
- Feiner N., Meyer A., Kuraku S.* Evolution of the vertebrate Pax4/6 class of genes with focus on its novel member, the Pax10 gene // *Genome Biol. Evol.* 2014. V. 6. P. 1635–1651.
- Force A., Amores A., Postlethwait J.H.* Hox cluster organization in the jawless vertebrate *Petromyzon marinus* // *J. Exp. Zool.* 2002. V. 15; 294(1). P. 30–46.
- Gess R.W., Coates M.I., Rubidge B.S.* A lamprey from the Devonian period of South Africa // *Nature.* 2006. V. 443(7114). P. 981–984.
- Godwin J.* The promise of perfect adult tissue repair and regeneration in mammals: learning from regenerative amphibians and fish // *Bioessays.* 2014. V. 36. P. 861–871.
- Green S.A., Bronner M.E.* The Lamprey: A jawless vertebrate model system for examining origin of the neural crest and other vertebrate traits // *Differentiation.* 2014. V. 87. P. 44–51.
- Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y. et al.* Wound repair and regeneration // *Nature.* 2008. V. 453. P. 314–321.
- Harland R., Gerhar J.* Formation and function of Spemann's organizer // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1997. V. 13. P. 611–667.
- Herman P.E., Papatheodorou A., Bryant S.A. et al.* Highly conserved molecular pathways, including Wnt signaling, promote functional recovery from spinal cord injury in lampreys // *Sci. Rep.* 2018. V. 5; 8(1). P. 742.
- Hugnot J.P., Franzen R.* The spinal cord ependymal region: a stem cell niche in the caudal central nervous system // *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011. V. 16. P. 1044–1059.
- Hume J.B., Adams C.E., Mable B. et al.* Post-zygotic hybrid viability in sympatric species pairs: a case study from European lampreys // *Biol. J. Linn. Soc.* 2013. V. 108(2). P. 378–383.
- Janvier P.* Modern look for ancient lamprey // *Nature.* 2006. V. 433. P. 921–924.
- Kumamoto T., Hanashima C.* Evolutionary conservation and conversion of Foxg1 function in brain development // *Dev. Growth. Differ.* 2017. V. 59(4). P. 258–269.
- Kuraku S., Kuratani S.* Time scale for cyclostome evolution inferred with a phylogenetic diagnosis of hagfish and lamprey cDNA sequences // *Zoolog. Sci.* 2006. V. 23(12). P. 1053–1064.
- Kuratani S., Nobusada Y., Horigome N. et al.* Embryology of the lamprey and evolution of the vertebrate jaws: insights from molecular and developmental perspectives // *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2001. V. 356(1414). P. 1615–1632.

- Lerch J.K., Martinez-Ondaro Y.R., Bixby J.L. et al. cJun promotes CNS axon growth // *Mol. Cell. Neurosci.* 2014. V. 59. P. 97–105.
- Li J., Zhang S., Amaya E. The cellular and molecular mechanisms of tissue repair and regeneration as revealed by studies in *Xenopus* // *Regeneration (Oxf)*. 2016. V. 3(4). P. 198–208.
- Lurie D.I., Selzer M.E. Axonal regeneration in the adult lamprey spinal cord // *J. Comp. Neurol.* 1991. V. 306. P. 409–416.
- Luttrell S.M., Gotting K., Ross E. et al. Head regeneration in hemichordates is not a strict recapitulation of development // *Dev. Dyn.* 2016. V. 245. P. 1159–1175.
- Marín O., Rubenstein J.L. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. V. 2(11). P. 780–790.
- Martini F.H., Flescher D. Hagfishes. Order Myxiniiformes. In “Fishes of the Gulf of Maine 3rd Ed” // Ed by Bigelow, H.B. and Schmeder W.C., editors. Smithsonian Institution Press. Washington. 2002. P. 9–16.
- Martynova N.Yu., Eroshkin F.M., Ermakova G.V. et al. Patterning the forebrain: FoxA4a/Pintallavis and Xvent-2 determine the posterior limit of the Xanf-1 expression in the neural plate // *Development*. 2004. V. 131. P. 2329–2338.
- McCauley D.W., Docker M.F., Whyard S. et al. Lampreys as Diverse Model Organisms in the Genomics Era // *BioScience*. 2015. V. 65(11). P. 1046–1056.
- Medina L. Evolution and Embryological Development of Forebrain // *Brain Inflammation: Biomedical Imaging*. 2009. P. 1172–1192.
- Mehta T.K., Ravi V., Yamasaki S. et al. Evidence for at least six *Hox* clusters in the Japanese lamprey (*Lethenteron japonicum*) // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. P. 16044–16049.
- Murakami Y., Ogasawara M., Sugahara F. et al. Identification and expression of the lamprey *Pax6* gene: evolutionary origin of the segmented brain of vertebrates // *Development*. 2001. V. 128(18). P. 3521–3531.
- Murakami Y., Uchida K., Rijli F.M. et al. Evolution of the brain developmental plan: Insights from agnathans // *Dev Biol*. 2005. V. 280. P. 249–259.
- Myojin M., Ueki T., Sugahara F. et al. Isolation of *Dlx* and *Emx* gene cognates in an agnathan species, *Lampetra japonica*, and their expression patterns during embryonic and larval development: conserved and diversified regulatory patterns of homeobox genes in vertebrate head evolution // *J. Exp. Zool.* 2001. V. 15; 291(1). P. 68–84.
- Neidert A.H., Virupannavar V., Hooker G.W. et al. Lamprey *Dlx* genes and early vertebrate evolution // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001. V. 13; 98(4). P. 1665–70.
- Niazji I.A. The histology of tail regeneration in the ammocoetes // *Canadian J. of Zoology*. 1963. V. 41.
- Oisi Y., Ota K.G., Kuraku S. et al. Craniofacial development of hagfishes and the evolution of vertebrates // *Nature*. 2013. V. 10; 493(7431). P. 175–180.
- Osório J., Rétaux S. The lamprey in evolutionary studies // *Dev. Genes. Evol.* 2008. V. 218(5). P. 221–235.
- Ota K.G., Kuratani S. The history of scientific endeavors towards understanding hagfish embryology // *Zoolog. Sci.* 2006. V. 23(5). P. 403–418.
- Ota K.G., Kuraku S., Kuratani S. Hagfish embryology with reference to the evolution of the neural crest // *Nature* 2007. V. 446. P. 672–675.
- Parker D. The Lesioned Spinal Cord Is a “New” Spinal Cord: Evidence from Functional Changes after Spinal Injury in Lamprey // *Front. Neural. Circuits*. 2017. V. 11. P. 84.
- Piavis G.W. Embryological stages in the sea lamprey and effects of temperature on development // *U.S. Fish Wildl. Serv. Biol. Bull.* 1961. V. 182(61). P. 111–143.
- Putnam N.H., Butts T., Ferrier D.E. et al. The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype // *Nature*. 2008. V. 453. P. 1064–1071.
- Renaud C.B. Lampreys of the world. An annotated and illustrated catalogue of lamprey species known to date // *FAO Species Catalogue for Fishery Purposes*. 2011. V. 5. P. 109.
- Reyes R.C. Embryogenesis and ammocoete morphological development of the Pacific lamprey (*Entosphenus tridentatus* Gairdner, 1836) from the American River, California // *Tracy Technical Bull.* 2008. V. 3. P. 28.
- Richardson M.K., Wright G.M. Developmental transformations in a normal series of embryos of the sea lamprey *Petromyzon marinus* (Linnaeus) // *J. Morph.* 2003. V. 257(3). P. 348–363.
- Richardson M.K., Admiraal J., Wright G.M. Developmental anatomy of lampreys // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2010. V. 85(1). P. 1–33.
- Seifert A.W., Maden M. New insights into vertebrate skin regeneration // *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2014. V. 310. P. 129–169.
- Shih J., Fraser S.E. Characterizing the zebrafish organizer: microsurgical analysis at the early-shield stage // *Development*. 1996. V. 122. P. 1313–1322.
- Smith A.J., Howell J.H., Piavis G.W. Comparative embryology of five species of lamprey of the Upper Great Lakes // *Copeia*. 1968. V. 3. P. 461–469.
- Smith R.P., Lerch-Haner J.K., Pardinas J.R. et al. Transcriptional profiling of intrinsic PNS factors in the postnatal mouse // *Mol. Cell. Neurosci.* 2011. V. 46. P. 32–44.
- Smith J.J., Kuraku S., Holt C. et al. Sequencing of the sea lamprey (*Petromyzon marinus*) genome provides insights into vertebrate evolution // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. P. 415–421.
- Spemann H., Mangold H. Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren // *Arch. Mikrosk. Anat. Entwicklungsmechanik* 1924. V. 100. P. 599–638.
- Square T., Romášek M., Jandzik D. et al. CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis in the sea lamprey *Petromyzon marinus*: a powerful tool for understanding ancestral gene functions in vertebrates // *Development*. 2015. V. 142(23). P. 4180–4187.
- Strand N.S., Hoi K.K., Phan T.M.T. et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes regeneration after adult zebrafish spinal cord injury // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. V. 477(4). P. 952–956.
- Suda Y., Kurokawa D., Takeuchi M. et al. Evolution of *Otx* paralogue usages in early patterning of the vertebrate head. *Dev. Biol.* 2009. V. 1; 325(1). P. 282–295.
- Sugahara F., Murakami Y., Kuratani S. Gene expression analysis of lamprey embryo // Springer New York. 2015.
- Sugahara F., Pascual-Anaya J., Oisi Y. et al. Evidence from cyclostomes for complex regionalization of the ancestral vertebrate brain // *Nature*. 2016. V. 531. P. 97–100.
- Sugahara F., Murakami Y., Pascual-Anaya J. et al. Reconstructing the ancestral vertebrate brain // *Dev Growth Differ.* 2017. V. 59(4). P. 163–174.
- Sussel L., Marin O., Kimura S. et al. 1999. Loss of *Nkx2.1* homeobox gene function results in a ventral to dorsal molecular respecification within the basal telencepha-

- lon: evidence for a transformation of the pallidum into the striatum // *Development*. V. 126. P. 3359–3370.
- Tahara Y. Normal stages of development in the lamprey, *Lampetra reissneri* (Dybowski) // *Zoological Science*. 1988. V. 5. P. 109–118.
- Takeuchi M., Takahashi M., Okabe M. et al. Germ layer patterning in bichir and lamprey; an insight into its evolution in vertebrates // *Dev. Biol.* 2009. V. 332(1). P. 90–102.
- Tanaka E.M., Ferretti P. Considering the evolution of regeneration in the central nervous system // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. P. 713–723.
- Tank E.M., Dekker R.G., Beauchamp K. et al. Patterns and consequences of vertebrate *Emx* gene duplications // *Evol. Dev.* 2009. V. 11(4). P. 343–353.
- Tomsa J.M., Langeland J.A. *Otx* expression during lamprey embryogenesis provides insights into the evolution of the vertebrate head and jaw // *Dev. Biol.* 1999. V. 1; 207(1). P. 26–37.
- Vergara M.N., Arsenijevic Y., Del Rio-Tsonis K. CNS regeneration: a morphogen's tale // *J. Neurobiol.* 2005. V. 64. P. 491–507.
- Wullmann M.F., Mueller T., Distel M. et al. The long adventurous journey of rhombic lip cells in jawed vertebrates: a comparative developmental analysis // *Front. Neuroanat.* 2011. V. 5. P. 27.
- Xu P.F., Houssin N., Ferri-Lagneau K.F. et al. Construction of a vertebrate embryo from two opposing morphogen gradients // *Science*. 2014. V. 344. P. 87–89.
- Xuan S., Baptista C.A., Balas G. et al. Winged helix transcription factor BF-1 is essential for the development of the cerebral hemispheres // *Neuron*. 1995. V. 14(6). P. 1141–1152.
- Yang X.U., Si-Wei Z.H.U., Qing-Wei L.I. Lamprey: a model for vertebrate evolutionary research // *Dongwuxue Yanjiu* 2016. V. 37(5). P. 263–269.
- Yokoyama H., Maruoka T., Aruga A. et al. Prx-1 expression in *Xenopus laevis* scarless skin-wound healing and its resemblance to epimorphic regeneration // *J. of Investigative Dermatology*. 2011. V. 131. P. 2477–2485.
- Zhang H., Ravi V., Tay B.H. et al. Lampreys, the jawless vertebrates, contain only two *ParaHox* gene clusters // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2017. V. 114(34) P. 9146–9151.
- Zhang J., Houston D.W., King M.L. et al. The role of maternal VegT in establishing the primary germ layers in *Xenopus* embryos // *Cell*. 1998. V. 94(4). P. 515–524.
- Zu Y., Zhang X., Ren J. et al. Biallelic editing of a lamprey genome using the CRISPR/Cas9 system // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 23496.
- Байрамов А.В., Ермакова Г.В., Ерошкин Ф.М. и соавт. Гомеобоксный ген семейства *Anf*, обнаруженный у тихоокеанской миноги *Lethenteron camtschaticum*, подтверждает гипотезу о важности появления генов *Anf* для возникновения конечного мозга в эволюции позвоночных // *Онтогенез*. 2017. Т. 48. № 4. С. 241–251.
- Голиченков В.А., Иванов Е.А., Никерясова Е.Н. Эмбриология // Издательский дом “Академия”, 2004. С. 164–174.
- Павлов Д.С., Назаров Д.Ю., Звездин А.О., Кучерявый А.В. и соавт. 2014. Покатная миграция ранних личинок европейской речной миноги *Lampetra fluviatilis* // Докл. акад. наук. 2014. № 459(2). С. 248–251.
- Цимбалов И.А., Кучерявый А.В., Павлов Д.С. 2018. Результаты гибридизации между анадромной и резидентной формами речной миноги *Lampetra fluviatilis* // *Вопросы ихтиол.* 2018. № 28(1). С. 117–120.

Lampreys – “Living Fossils” in Researches of Early Development and Regeneration of the Vertebrates

A. V. Bayramov^{1,*}, G. V. Ermakova¹, A. V. Kucheryavyy², and A. G. Zaraisky¹

¹Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997, Russia

²Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071, Russia

*e-mail: andrbayr@gmail.com

Received September 12, 2018

Revised October 23, 2018

Cyclostomes, as the most ancient of the living vertebrates, evoke a steadily increasing interest as the object of study of the basic processes of the ontogenesis of vertebrates. Of the two classes of jawless, lamprey and mixini, lamprey were more accessible to researchers for more than a hundred years. In the last two decades, studies of the functional and evolutionary aspects of their early ontogenesis at the molecular level have become possible. Of great interest are studies of the lamprey features as ancient representatives of vertebrates and their comparison with the more modern ones, the gnathostomes. Molecular studies of lampreys can provide insight into the evolutionary mechanisms for the emergence and development of individual unique structures of vertebrates. One of the most important aromorphoses of vertebrates was the appearance of the telencephalon, which was first detected in lampreys. Developing and improving in the course of evolution, telencephalon provided the possibility of realization of higher forms of nervous activity in vertebrates, including human. Also important are studies of the molecular mechanisms of such basic events of the ontogenesis of the lamprey and other vertebrates as early embryonic differentiation and neural induction. In turn, studies of the ability to regenerate well developed in the lampreys make it possible to hope for the possibility of at least partially applying the knowledge gained in future medical practice. This article is a review of recent data on the molecular aspects of early development of telencephalon, early embryonic differentiation and regeneration of lampreys.

Keywords: cyclostomes, lamprey, development of telencephalon, forebrain, neural induction, early embryonic differentiation, regeneration