

РАННЕЕ РАЗВИТИЕ В УСЛОВИЯХ МИКРОГРАВИТАЦИИ

© 2015 г. И.В. Огнева* ** ***

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76а;

**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2;

***Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», 188300, Гатчина Ленинградской области, Орлова роща

E-mail: iogneva@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.06.15 г.

После доработки 10.06.15 г.

Обзор посвящен различным аспектам раннего развития в условиях космического полета. Рассмотрены различные возможные клеточные механосенсоры. Обсуждены изменения в клетках, преимущественно немышечных, в условиях реальной и моделируемой микрогравитации. Представлены результаты различных эмбриологических экспериментов на рыбах, земноводных, птицах и млекопитающих в микрогравитационных условиях, с обсуждением возможных причин развития морфологических изменений.

Ключевые слова: механочувствительность, микрогравитация, эмбриогенез, цитоскелет.

Появление жизни на Земле и эволюция всех живых организмов происходили в условиях действия внешних физических полей – гравитационного и электромагнитного. Формирование клетки – элементарной единицы строения всего живого, способной к самостоятельной жизнедеятельности, – именно в этих физических условиях означает, что ее собственные физические свойства должны были быть такими, которые позволят ей существовать при действии этих внешних физических полей.

Наиболее постоянным внешним физическим полем является, безусловно, гравитационное поле. Поскольку клетка сформировалась в условиях внешнего механического поля, то, с одной стороны, ее механические свойства должны быть такими, чтобы она могла функционировать в условиях этого поля. С другой стороны, клетка должна уметь реагировать на изменение внешних механических условий и, соответственно, адаптироваться, не теряя при этом способность к самовоспроизведению и полноценной жизнедеятельности.

Как и любая механическая система во внешнем поле, клетка находится в напряженном (с механической точки зрения) состоянии. Она формирует структуру и внутреннее механическое напряжение в соответствии с вектором и амплитудой внешней силы. Изменение внешнего воздействия (его вектора, амплитуды) зако-

номерно приведет к изменению механического напряжения в клетке и возникновению деформаций. Уровень значимости и последствия этих деформаций для жизнедеятельности клетки будут зависеть от собственных механических характеристик клетки и чувствительности ее механосенсоров. Механосенсорами, в частности, могут быть внеклеточный матрикс и мембранные белки, механочувствительные и/или ионные каналы, структуры подмембранного цитоскелета, внутриклеточные структуры.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНОСЕНСОРЫ

Внеклеточный матрикс и мембранные белки.

Показано, что приложение растягивающей силы к культуре нейронов или гладкомышечных клеток через внеклеточный матрикс приводит к увеличению полимеризации микротрубочек [1,2]. Интегрины, которые формируют связи с различными белками внеклеточного матрикса, такими как фибронектин и витронектин, образуют первичный участок трансдукции и поэтому могут рассматриваться как механосенсор. С внутриклеточной стороны целый ряд белков локализуется около фокально-адгезивного комплекса, напрямую связываясь с α - или β -субъединицей интегринового гетеродимера. Среди этих белков – паксиллин, фокально-адгезивная киназа, кавеоллин, причем паксиллин и фокаль-

но-адгезивная киназа сами могут связывать большое количество других белков, образуя своеобразные каскады. Кроме того, тензин, альфа-актинин и филамин могут связывать интегрин и подмембранный цитоскелет, поскольку имеют домены, взаимодействующие и с интегринами, и с актином [3]. Следует отметить, что альфа-актинин имеет не один домен для связи с актином и может формировать актиновую сеть. Структура фокально-адгезивного комплекса представляет собой множество белков, расположенных в непосредственной близости друг от друга, что затрудняет анализ вклада каждого из них в механотрансдукцию и не позволяет выявить ведущую роль какого-либо из них. Однако представляется очевидным, что внешняя механическая сила может приводить к конформационным изменениям одного или нескольких белков фокально-адгезивного комплекса, запуская далее каскад нижележащих сигнальных путей.

Механочувствительные ионные каналы. Механическое растяжение клеточных мембран, например с использованием технологии «патч-кламп», меняет катион-транспортную активность механочувствительных ионных каналов в результате конформационных изменений либо липидного бислоя [4,5], либо воротных доменов самого канала [6,7].

Одним из наиболее хорошо охарактеризованных механочувствительных каналов является бактериальный MscL, представляющий собой пору большого диаметра с низкой ионной селективностью. Этот канал обладает крайне высокой проводимостью – около 10^3 пСм [8] и может регулироваться натяжением мембраны, что было продемонстрировано в эксперименте с использованием метода «патч-кламп». Увеличение натяжения мембраны, контролируемое путем варьирования глубины всасывания в пипетку, вызывает увеличение проводимости канала в случае, когда силы, действующие на канал, превышают определенную величину [8]. Авторы показали, что напряжение в этом случае составляет 10^{-2} Па·м, т.е. чуть ниже, чем напряжения, приводящие к разрыву ($6 \cdot 10^{-2}$ Па·м), что может иметь большое физиологическое значение, например, при разбухании бактериальной клетки вследствие осмотического шока. Результаты молекулярно-динамического моделирования [9], основанного на данных о кристаллической структуре MscL, показывают, что подобные изменения натяжения мембраны приведут к формированию поры диаметром примерно 0,5 нм [10]. В то же время эксперименты *in vitro* показывают, что диаметр открытой поры составляет 3–4 нм [11], хотя остается вопрос

об адекватности результатов подобного рода экспериментов ситуации *in vivo*.

При этом идентифицировано всего несколько механочувствительных каналов в эукариотических клетках: каналы семейства TRP, K(2P)-каналы, MscS-подобные белки и DEG/ENaC-каналы [12].

Суперсемейство белков TRP (Transient Receptor Potential) состоит из различных катионных каналов. Эти каналы играют важную роль в клетках нервной системы и в невозбудимых клетках [13]. Подмембранный цитоскелет и шапероны могут влиять на регуляцию воротного механизма каналов этого семейства [14].

Двухпоровые (двухпроходные) K^+ -каналы, или K(2P)-каналы, имеют четыре трансмембранных сегмента, активны в форме димера и широко распространены как в клетках возбудимых, так и невозбудимых тканей. Предполагается, что они играют важную роль в поддержании потенциала покоя во многих клетках. K(2P)-каналы являются квазимгновенными, неинактивируемыми (они активны при любом мембранном потенциале) и нечувствительными к классическим блокаторам K^+ -каналов. (TREK)-1 (TWIK-related K^+ -channels) и TRAAK (TWIK-related arachidonic acid-stimulated K^+ -channels) – это первые клонированные активируемые полиненасыщенными жирными кислотами механочувствительные K^+ -каналы [15].

Помимо калиевых каналов, как механочувствительные каналы могут быть рассмотрены и эпителиальные натриевые каналы (ENaCs), представляющие собой субсемейство ионных каналов в суперсемействе дегенрин/ENaC (DEG/ENaC). Эти ионные каналы были обнаружены в клетках различных натрийабсорбирующих типов эпителия, и их активность является лимитирующей стадией поглощения натрия и скорости трансэпителиального движения воды (осмоса) [16]. Существует все больше доказательств того, что ENaC могут активироваться механическими силами; как минимум напряжение сдвига при ламинарном течении жидкости может быть адекватным стимулом, имеющим физиологическое значение [17,18]. Гены этих высокоселективных Na^+ -каналов экспрессируются в эпителии разных позвоночных, на которые действует напряжение сдвига: дистальный отдел нефрона [17,19], эпителий легкого [20], сосудистая ткань [21–23], чувствительные нервные окончания, включая те, которые участвуют в механосенсорных процессах [24].

Подмембранный цитоскелет. На сегодняшний день роль подмембранного цитоскелета в регуляции ионных каналов можно считать вполне доказанной. Показано, что конденсация

кортикального актина под плазматической мембраной в результате действия ингибитора фосфатаз каликулина А подавляет депо-зависимый вход кальция в гладкомышечных клетках в культуре [25], так же как и цитохалазин D [26]. С использованием патч-кламп было показано, что актиновые микрофиламенты принимают участие в регуляции хлорных каналов [27,28], $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ [29], электровозбудимых натриевых каналов в клетках мозга [30], натриевых каналов в клетках реабсорбирующего эпителия [31]. Разборка актиновых филаментов цитохалазином D приводит к активации натриевых каналов в клетках линии K562, полимеризация актина на цитоплазматической стороне наружной мембраны клетки вызывает их инактивацию [32]. При этом фрагментация актиновых филаментов, ассоциированных с плазматической мембраной, вызванная цитозольными актинсвязывающими Са-чувствительными белками, подобными эндогенному гельзолину, может быть основным фактором, индуцирующим активность натриевых каналов в ответ на повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция в клетках линии K562 [33,34].

Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о том, что ассоциация с богатыми холестерином липидными микродоменами плазматической мембраны (рафтами) может быть существенным фактором, определяющим активность интегральных мембранных белков, в том числе ионных каналов [35–40]. Нарушения структуры и целостности рафтов, обусловленные снижением уровня мембранного холестерина, препятствуют реализации клеточных функций, включающих перестройки актиновой сети [38,41]. Так, было показано, что частичная экстракция мембранного холестерина с помощью метил-бета-циклодекстрина в концентрации 2,5 или 5 мМ ингибирует механозависимую активацию каналов в клетках линии K562 [42,43]. В клетках с пониженным содержанием холестерина наблюдалось повышение порога активации и снижение вероятности открытого состояния каналов. При этом измерения механозависимых токов в различных условиях и комплементарные данные флуоресцентной микроскопии свидетельствовали о том, что подавление активности механочувствительных каналов опосредовано реорганизацией актина, инициированной, по мнению авторов исследования, нарушением целостности рафтов при снижении уровня мембранного холестерина [42,43].

Учитывая, что запуск многих внутриклеточных сигнальных путей является результатом взаимодействия мембрано-связанных белков, которое усиливается при увеличении скорости

латеральной диффузии, авторами работы [44] была предложена другая теория механотрансдукции. Используя флуоресцентные метки, авторы оценили скорость их миграции в фосфолипидном бислое при наложении сдвигового напряжения, которая зависела от того, как это напряжение увеличивалось – плавно или ступенчато. В случае ступенчатого увеличения коэффициент диффузии увеличивался, а в случае постепенного нарастания напряжения – уменьшался. В обзоре [45] авторы предполагают, опираясь на данные работы [46], что эффект увеличения коэффициента латеральной диффузии связан с активацией ERK и JNK. Тем не менее остается непонятным, каким образом напряжение сдвига приводит к изменению текучести мембраны.

Внутриклеточные структуры. Хорошо известно, что внешнее силовое воздействие может привести к изменениям в уровне экспрессии генов. В сочетании с фактами о том, что силы, приложенные через мембрано-связанные рецепторы, в некоторых случаях приводят к деформации ядра [47], можно предположить прямое влияние внешних сил на хроматин и, как следствие, на уровень экспрессии [45]. Силы в этом случае могут трансдуцироваться через цитоскелетную сеть к ядерной оболочке, а затем через ламининовую сеть к хроматину.

Кроме того, внешнее силовое воздействие может передаваться на микротрубочки, приводить к их разрыву, деполимеризации и запуску сигнальных путей [48].

Следует отметить, что конформационные изменения различных белков могут претендовать на роль механосенсора, но прямых доказательств этого практически нет. Однако существует как минимум один пример того, что биохимическая реакция обусловлена конформационными изменениями белков. Свернутые домены фибронектина могут быть выявлены при действии растягивающей молекулы силы, ведя к формированию фибрилл. Этот процесс исследовался экспериментально, а также методами динамического молекулярного моделирования [49,50], и, как результат, было показано, что сила 3–5 пН, достаточная для разворачивания доменов, и последующая сила величиной 5 пН могут привести к удлинению молекулы в пять раз по сравнению с исходной длиной [50,51]. Эти уровни силы сравнимы с теми, которые, согласно оценкам, могут инициировать механотрансдукцию.

Гораздо меньше известно о различных внутриклеточных белках (например, киназы Src-семейства, винкулин, mDia, ROCK), которые также могут быть своеобразным «молекулярным

переключателем», претерпевая конформационные изменения в ответ на внешнюю силу [52]. По сути, любой белок, участвующий в механотрансдукции от внеклеточных контактов внутрь клетки, может быть механосенсором и стимулировать разворачивание обеих изоформ интегринов [53] и ассоциированных с ними белков [54]. Белки фокально-адгезивного комплекса также выступают в качестве преимущественных кандидатов на роль механосенсора. Это становится особенно явным в свете полученных экспериментальных данных, показывающих, что растяжение обработанных детергентом клеток (для удаления клеточной мембраны) на податливом субстрате может приводить к усилению связи между фокально-адгезивной киназой и паксиллином в области фокальной адгезии [55]. Поскольку клеточная мембрана была удалена в этих экспериментах, то ионные каналы не участвовали в формировании подобного ответа.

Однако для мышечных клеток, в частности, для кардиомиоцитов показано, что гигантский цитоскелетный белок титин, являющийся белком саркомерного цитоскелета (а не подмембранного), может регулировать функцию калиевого канала. Так, *minK* – это β -субъединица медленного калиевого канала, которая связана с телетонином (находящимся в Z-линии саркомерного цитоскелета), в свою очередь взаимодействующим с титином, который, таким образом, может модулировать механоэлектрическую обратную связь в сердце [56]. В пользу предположения о возможной роли титина как одного из потенциальных механосенсоров говорят данные о его изменениях в условиях гравитационной разгрузки [57–59].

Согласно теории D.E. Ingber [60], цитоскелет в целом реагирует на изменения механического напряжения через внеклеточный матрикс и ассоциированные с ним интегрины, приводя к реорганизации микрофиламентов и микротрубочек. В то же время кортикальный цитоскелет, поддерживающий плазматическую мембрану в результате формирования жесткого 3D-каркаса, находится в напряженном состоянии во внешнем механическом поле [61].

Поэтому, суммируя вышеизложенное, можно полагать, что практически все возможные механизмы первичной механотрансдукции зависят от состояния подмембранного кортикального цитоскелета, целостность структуры которого обуславливает механические свойства того или иного типа клеток и находит свое отражение в жесткости клеток.

Целый ряд экспериментов, направленных на изучение влияния внешних механических усло-

вий, свидетельствует о том, что изменение как вектора, так и модуля внешней силы, в первую очередь силы тяжести, приводит к изменению структурно-функциональных характеристик клеток.

РЕАКЦИЯ НЕМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК НА ИЗМЕНЕНИЕ ВНЕШНИХ МЕХАНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ

Изменение ориентации клеток в поле силы тяжести можно проводить с помощью горизонтального клиностата и RPM – random position machine [62–67].

Культивированию в условиях измененного вектора силы тяжести подвергали различные типы клеток, и для большинства из них отмечали изменения клеточного профиля, дезорганизацию микротрубочек и микрофиламентов, увеличение числа апоптотических клеток в культуре [68–73], а также изменение локализации митохондрий, их кластеризацию [74].

В литературе представлены данные, свидетельствующие о влиянии изменения направления силы тяжести на эмбриональные стволовые клетки, которые в результате клиностатирования снижали свою способность к образованию эмбрионидных тел [66,75]. В свою очередь клиностатирование эмбрионидных тел, по данным тех же авторов, существенно увеличивало количество бета-III-тубулинположительных клеток (ранние нейробласты) и незначительно снижало число MAP2-положительных клеток (поздние нейробласты) в ходе спонтанной нейрональной дифференцировки [66,75].

Мезенхимальные стволовые клетки также чувствительны к микрогравитационным условиям, однако общепринятой гипотезы в трактовке получаемых результатов пока нет [76–80]. Моделирование эффектов микрогравитации приводит к ингибированию остеогенной дифференцировки и активации программы адипогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток [65,76–78,80–83].

Согласно имеющимся в литературе данным, изменения в различных культивируемых клетках могут быть связаны с реорганизацией актинового цитоскелета [67,71], в частности с разрушением F-актина, что приводит к активации Rho-зависимых сигнальных путей [76–78], а также может регулировать MAP-киназный каскад в результате уменьшения уровня фосфорилирования $ERK1/2^{MAPK}$ [76,80,82]. Изменение дифференцировочного потенциала стволовых клеток после реальной или моделируемой микрогравитации также может быть связано с реорганизацией цитоскелета, поскольку некоторые

его структуры могут участвовать в определении пути дифференцировки [84,85]. Кроме того, моделирование эффектов микрогравитации уже через сутки вызывает в мезенхимальных стволовых клетках транзиторное изменение уровня экспрессии генов, кодирующих белки актинового цитоскелета и ассоциированных с ним элементов, а также ухудшает их способность к адгезии [67].

Таким образом, изменение вектора внешнего механического воздействия (гравитационного) приводит к структурно-функциональным изменениям различных клеток. Эти изменения проявляются в изменении скорости деления, дифференцировочного потенциала и, возможно, связаны с реорганизацией цитоскелета. Вышесказанное позволяет предположить, что ранние этапы эмбриогенеза могут быть особенно зависимы от внешних механических условий.

Однако, несмотря на определяющую роль этих процессов (в частности, внутриклеточной сигнализации и организации цитоскелета) на развитие многоклеточного организма, большинство экспериментальных результатов, полученных при исследовании морфогенеза различных видов, в том числе полностью прошедшего в условиях микрогравитации, свидетельствуют о том, что эти изменения, по-видимому, скомпенсированы, как у низших, так и у высших организмов. У *Xenopus laevis* были показаны морфологические изменения, в частности утолщение бластоцели, позволяющие предположить изменения клеточной пролиферации во время раннего развития в условиях микрогравитации [84]. Аналогичные результаты были получены и при использовании другого вида земноводных, *Pleurodeles Waltl*, у которого были обнаружены структурные изменения на стадии дробления и нейруляции [87]. Тем не менее большинство эмбрионов нормально завершало дифференцировку и морфогенез, т.е. указанные изменения были совместимы с дальнейшими стадиями развития [86–88]. Соответственно, можно полагать, что в раннем развитии имеет место «запас» пластичности сигнальных путей, контролирующих структурную организацию и клеточное деление, позволяющий скомпенсировать возникающие на первых стадиях изменения, приводя к формированию нормального зародыша [89,90].

РАННЕЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДОВОЙ МУШКИ *Drosophila melanogaster* В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Практически, в условиях космического полета, достаточно сложно проверить гипотезу о

влиянии гравитации на раннее развитие, что связано с особенностями оогенеза. Одна яйцеклетка соединяет три поколения, поэтому совершенно необходимо получать третье и четвертое поколение в условиях микрогравитации, чтобы понять роль силы тяжести в формировании эмбриона. Поэтому дрозофила, с ее очень коротким жизненным циклом, является удачным объектом для подобного рода исследований.

Дрозофила являлась одним из первых организмов, которых использовали для определения вклада силы тяжести, в том числе ее возможной эпигенетической роли, в раннее развитие эмбрионов [91].

Результаты ранних экспериментов [92] показали, что развитие дрозофилы в космосе протекает нормально, хотя количественные характеристики в исследованиях подобного рода были труднополучаемы.

При полетах кораблей «Восток-3» и «Восток-4» космонавты проводили скрещивание виргинных самок дрозофилы с самцами уже после выхода аппарата на орбиту. Было показано, что копуляция, откладка яиц, эмбриогенез и личиночное развитие дрозофилы в условиях невесомости могут происходить нормально [93].

В ходе опытов по определению частоты доминантных летальных мутаций в гаметах самцов дрозофилы после космического полета было показано, что индуцированный процент доминантных леталей был положительным и небольшим во всех сериях опытов. Кроме того, отсутствовала корреляция между величиной эффекта и продолжительностью полета, а эффект в незрелых половых клетках (сперматидах и сперматоцитах) был более выражен, нежели в зрелых сперматозоидах [94–96]. Однако проведенные теми же авторами дополнительные исследования привели их к выводу, что наблюдавшиеся эффекты были вызваны понижением фертильности самцов в результате действия неспецифических факторов космического полета [97].

Частоту возникновения рецессивных летальных мутаций определяли используя высоко- и низкомутабельные линии дрозофилы после полетов различной длительности, однако лишь в некоторых случаях отмечали ее увеличение, при этом стабильного эффекта не наблюдалось [98–103].

Далее, результаты, полученные в течение 7 сут в ходе последнего успешного полета Challenger Shuttle, в начале ноября 1985 г., продемонстрировали, что оогенез и эмбриональное развитие дрозофилы изменяются в отсутствие

силы тяжести [104]. На борту космического аппарата находились двести сорок самок и девяносто самцов дикого типа *Oregon R*. Объектами исследования стали эмбрионы, развитие которых проходило во время космического полета, без и при 1g-центрифугировании, и насекомые синхронного наземного контроля. Отличий в исследуемых параметрах между эмбрионами синхронного наземного контроля и теми, которые были получены в условиях космического полета при 1g-центрифугировании показано не было. В то же время для группы, находившейся в космическом полете без экспозиции на центрифуге, отмечались увеличение производства яйцеклеток и их размера, значительное уменьшение количества вылупившихся личинок, в условиях микрогравитации, морфологические изменения в головном и грудном отделах имаго. Более того, по крайней мере, 25% живых эмбрионов, полученных в космосе, не развились во взрослых особей. Авторы полагали, что полученные ими результаты свидетельствуют о роли силы тяжести в распределении и/или локализации материнских компонентов, участвующих у эмбриона в спецификации передне-задней полярности [104].

Однако позднее эксперименты, проведенные этой же группой авторов [105] и выполненные с оборудованием, позволяющем улучшить оксигенацию образцов, показали, что развитие дрозофилы в условиях микрогравитации количественно и качественно проходит нормально, по крайней мере, если исследовать развившихся личинок и взрослых особей дрозофилы. В ходе детального анализа полученных результатов не было обнаружено подтверждений ранее полученным данным о снижении числа нормально развитых мух в условиях микрогравитации. Однако следует отметить, что в более поздних экспериментах 1g-центрифугирование в условиях космического полета не проводилось, что вызывает определенные трудности при сравнении и интерпретации результатов.

РАННЕЕ РАЗВИТИЕ РЫБ, ЗЕМНОВОДНЫХ И ПТИЦ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Успешное скрещивание позвоночных животных на примере рыб Медака было произведено в 1994 г., причем, несмотря на некоторые трудности в спаривании в условиях невесомости, было получено живое потомство, у которого не отмечалось изменений морфологии и поведенческих реакций [106]. В то же время у этого вида рыб был получен мутант *hir*, с использованием которого было показано, что белок

YAP (который локализован в ядре и является эффектором Hippo-сигнального пути) участвует в формировании 3D формы тела, однако на сегодняшний день в литературе не представлено исчерпывающих результатов о его поведении в условиях микрогравитации, хотя указанные мутанты представляют интерес с точки зрения изучения роли силы тяжести в морфогенезе позвоночных [107].

Эксперименты, проведенные в рамках экспедиций шаттлов STS-81 (январь 1997 г.) и STS-84 (май 1997 г.) показали, что в сперматозоидах морского ежа фосфорилирование фосфотреонинсодержащего белка FP130 в микрогравитационных условиях происходит в три-четыре раза быстрее, нежели в условиях 1g-центрифугирования, что, по-видимому, свидетельствует о более интенсивной активации подвижности сперматозоидов, поскольку она связана с изменением уровня фосфорилирования [108].

У земноводных существенное значение для выживания имеет ориентация их яиц в поле силы тяжести. В норме они ориентированы желтком вниз и подвергаются поворачиванию коры головного мозга на 30 градусов во время развития. Яйца, повернутые более чем на 175 градусов от перпендикуляра, развиваются ненормально [109]. Для изучения влияния эффектов невесомости на раннее развитие эмбрионов шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* использовали клиностаб, в результате чего отмечали изменения на всех стадиях развития: 1) у ранних эмбрионов (на стадии четырех клеток) деление клеток было в большей степени ориентировано в направлении вегетативного полюса; 2) крыша бластоцели была утолщена и располагалась центральнее; 3) на стадии ранней гаструлы blastopora была глубже и направлена больше к анимальному полюсу. В результате к моменту рождения у эмбриона была большая голова, большие глаза и выгнутая спина [109]. Авторы полагают, что увеличенный размер головы мог быть следствием дефекта нервной трубки или нервной пластинки, возможно, из-за измененной сократительной волны эктодермы, и, вероятно, глаза были увеличены пропорционально большему размеру головы. Также, используя клиностаб, было показано, что изменяется распределение гранул желтка [110]. Позднее в развитии были замечены проблемы со смыканием нервной трубки [110].

В 1993 г. был проведен эксперимент на ракете Maser-6, направленный на исследование оплодотворения и ранних стадий дробления у *Xenopus laevis* в невесомости с целью понять, может ли влияние микрогравитации в момент оплодотворения и первые минуты после него

привести к неправильному формированию осей, что было продемонстрировано в полете «Maser-3» в 1989 г. В качестве контроля использовали яйца, оплодотворенные в этом же полете, но в условиях 1g-центрифугирования с целью исключения влияния других факторов космического полета (ускорений при старте, вибраций), кроме невесомости. Оплодотворение прошло сразу после старта, но кортикальная реакция в группе, подвергавшейся центрифугированию, началась достоверно позже, нежели в группе, находившейся только в условиях микрогравитации. После посадки яйца культивировали, и вплоть до стадии бластулы, яйца, оплодотворенные в условиях микрогравитации, имели морфологические отличия от яиц, оплодотворенных в условиях 1g-центрифугирования. Однако, начиная со стадии гастролы, отличий в морфологии обнаружено не было, причем ген *XVra* нормально экспрессировался и гистологически имела место нормальная закладка осей [111].

Эксперименты с изменением внешнего механического напряжения были проведены на клетках вентральной эктодермы эмбрионов *Xenopus laevis*, находящихся на стадии ранней гастролы. Их механически растягивали в различных направлениях и регистрировали два разных по кинетике ответа: через 15 мин после приложения напряжения отмечалось клеточное движение в направлении приложенной силы (авторы назвали этот эффект тензотаксисом), однако позднее клетки переориентировались перпендикулярно приложенной силе, причем с тенденцией к интеркаляции. Это сопровождалось обширным ростом внешних эктодермальных клеток и перестройкой межклеточных контактов. Эти взаимопроникающие клеточные движения привели, во-первых, к снижению стретч-индуцированной напряженности, а во-вторых, к формированию своеобразного «би-полярного» эмбриоидного профиля. При этом подобный тип и глубина морфометрического ответа не зависели от ориентации приложенного растяжения относительно эмбриональных осей [112].

В условиях космического полета в экспериментах с иглистым тритоном было показано, что нервная трубка не смыкается в голове или головной области у 80% эмбрионов, причем у 40% животных развивалась микроцефалия [113]. Однако при экспонировании в центрифуге с вращением, создающим силу тяготения 1g, подобный дефект имел место только у 4,5% эмбрионов.

Отсутствие смыкания нервной трубки в головной области могло быть связано с дезорга-

низацией микротрубочек в клетках развивающейся нервной трубки [69], сложностями с образованием ламеллоподий, необходимых для смыкания краев нервной пластинки [114], вероятно, в результате изменения экспрессии гена, кодирующего актин [71,114–116], и невозможностью формирования клиновидной формы клеток в борозде изгиба нервной пластинки, что не дает сформироваться этому изгибу [117]. Кроме того, у некоторых эмбрионов отмечалось отделение клеток от нервной пластинки, что может свидетельствовать о нарушении адгезии в условиях микрогравитации [118]. Было показано, что эмбриональные эктодермальные клетки земноводных, выросшие в условиях микрогравитации, не так сильно подвержены апоптозу, как клетки, выросшие при силе тяготения в 1g [119]. Но апоптоз клеток на верхушке нервной пластинки необходим для нормального развития: в его отсутствие может произойти неправильное смыкание нервной трубки [120].

С другой стороны, изменения в замыкании нервной трубки ассоциированы с изменением содержания кальция [121,122]. Известно, что в условиях космического полета в организме взрослого тритона снижается содержание кальция, в частности, в костной системе [123]. Существуют изменения концентрации кальция в мозге зародыша цыпленка [124] и общая потеря организмом кальция в условиях микрогравитации [125]. Потребление кальция из скорлупы развивающимся эмбрионом перепела в условиях микрогравитации было снижено на ранних этапах развития (4-е сутки) [126,127], однако к концу эмбриогенеза (14–16-е сутки) различий между контрольной и полетной группами не отмечалось [128].

Более того, результаты гистологических исследований показали, что у эмбрионов японского перепела в условиях космического полета происходит отставание в развитии спинного мозга, которое выражается в задержке морфогенеза, в частности, в наличии незаконченной пролиферативной активности миграционных процессов, хотя вылупление птенцов происходило на 17-е сутки, так же как и на Земле [129]. Тем не менее в раннем развитии эмбрионов японского перепела в микрогравитации имели место незначительное отставание в наборе массы и увеличении размеров тела [130], нарушения морфогенеза глаза, заключавшиеся в микрофтальмии и изменении пропорций роста пигментного эпителия, нейральной сетчатки [131], более слабое развитие соединительной ткани стромы желудочно-кишечного тракта, очаговая гиперплазия эпителия двенадцатиперстной кишки с преобладанием пролифератив-

ных процессов над процессами дифференцировки [132], нарушение гистогенеза печени на ранних сроках развития, которое нивелировалось к концу эмбрионального развития [133], отставание процессов остеогенеза [134,135].

РАННЕЕ РАЗВИТИЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Первые эксперименты по пренатальному развитию млекопитающих (крыс) были проведены на биоспутниках «Космос-1129» и «Космос-1514». Так, в эксперименте на биоспутнике «Космос-1514» (1983 г.) беременные самки крыс провели в полете около пяти суток, что является четвертью срока пренатального развития крыс, в результате чего была продемонстрирована принципиальная возможность формирования нормальных функций у развивающегося плода [136,137]. Однако у новорожденных крысят были отмечены отставание, по сравнению с земным контролем, в наборе массы тела и окостенении скелета, которые, однако, компенсировались в первые сутки реадaptации к земной силе тяжести [136]. Увеличение экспозиции беременных самок до 11 суток космического полета в совместном с американскими коллегами эксперименте НИИ-Р1 на борту шаттла (1994 г.) также не привело к анатомическим аномалиям в развитии плода [138]. Тем не менее у животных полетной группы были отмечены ускоренное развитие щитовидной и паращитовидной желез (увеличение числа зрелых клеток, секретирующих тиреоидные гормоны и паратгормон, зрелых С-клеток, секретирующих кальцитонин), снижение митотической активности и количества клеток в мозговом и корковом веществе тимуса, выявлены очаги измененной нервной ткани с уменьшением числа нейронов и признаками разрушения нервных клеток (появление апоптоидных тел и клеточного детрита, скопление глиальных клеток вокруг разрушающихся нейронов) в различных отделах головного и спинного мозга [139,140].

В этом же эксперименте было показано, что утрикулярные и мешковидные аксоны эмбрионов, развивавшихся в условиях микрогравитации, были в основном неразветвленными и чаще заканчивались в ростовых конусах, в то время как у эмбрионов контрольной группы соответствующие аксоны были сильно разветвлены; напротив, лицевые нервы крысят полетной группы имели многочисленные ответвления, которые практически не наблюдаются в контроле [141].

Однако представленные в литературе результаты удачных экспериментов по пренаталь-

ному развитию млекопитающих в условиях космического полета касаются, в первую очередь, не самых ранних этапов развития. Эксперименты с исследованием ранних стадий развития были в основном неудачными. Так, не удалось добиться беременности у мышей: происходила абортация предимплантационных эмбрионов [142]. Во время полета космического шаттла «Колумбия» (STS-80) на борту было 49 двухклеточных мышинных эмбрионов, ни один из которых не развивался [143]. Однако причины неудавшихся попыток проанализировать раннее развитие эмбрионов млекопитающих могут быть связаны как с особенностями раннего эмбриогенеза (например, состояния половых клеток, половых путей самки и пр.), так и с условиями проведения эксперимента.

Известно, что условия космического полета снижают количество зрелых сперматозоидов в придатках семенников, причем в модельных экспериментах, например при антиорто статическом вывешивании, это снижение было существенно более значимым [144–146]. Подобное снижение может быть обусловлено сочетанным действием ряда факторов, а именно изменением структурно-функционального состояния клеток-предшественников и изменением кровотока в половых органах самца. В то же время маловероятно, что подобные нарушения обусловлены изменением гормонального статуса. Проведенное после 6-недельного антиорто статического вывешивания крыс-самцов исследование показало, что масса семенников и сперматогенез были снижены, сперматогенных клеток не наблюдалось, за исключением нескольких сперматид, и, соответственно, зрелой спермы в эпидидимисе не было. В канальцах также отсутствовали половые клетки, за исключением нескольких сперматогониев, что, по-видимому, связано с морфологическими изменениями клеток Сертоли. Однако уровень тестостерона, лютеинизирующего гормона и фолликулстимулирующего гормона не менялся [147].

С другой стороны, высвободившись из яйчника, ооцит млекопитающих направляется в яйцевод слабым током жидкости, создаваемым бахромчатым краем воронки яйцевода, в которой происходит оплодотворение. После проникновения спермия в яйцо завершается мейоз и, спустя примерно сутки, начинается первое деление дробления. В то же время ворсинки яйцевода продвигают зародыш по направлению к матке, и во время этого движения происходят первые деления дробления. Следует отметить, что движение ворсинок обеспечивается тубулин-динеиновой системой внутриклеточной подвижности, а целый ряд данных свидетель-

стает о нарушении тубулинового цитоскелета в условиях микрогравитации [69]. Для млекопитающих характерно ротационное дробление – первое деление обычно меридиональное, а при втором делении один бластомер делится меридионально, а второй – экваториально. При этом у млекопитающих имеет место выраженная асинхронность первых клеточных делений – бластомеры не делятся одновременно. Кроме того, в отличие от геномов почти всех животных, геном млекопитающих активирован во время раннего дробления и продуцирует белки, необходимые для того, чтобы дробление продолжалось и шло дальнейшее развитие. У мыши переключение с материнского контроля на зиготический происходит на двухклеточной стадии. Следует отметить, что одним из основных участников дробления, помимо микротрубочек, является кортикальный цитоскелет, сформированный актиновыми филаментами. Нарушение структуры кортикального цитоскелета в условиях реальной и моделируемой микрогравитации имеет место во многих типах клеток [65,67,71,148–152].

У млекопитающих также имеет место явление компактизации: на восьмиклеточной стадии бластомеры мышинного зародыша лежат довольно рыхло и контактируют небольшими участками поверхности. Однако по ходу третьего деления дробления бластомеры внезапно слипаются, площадь их контакта максимально увеличивается, и они формируют компактную глобулу. Клетки компактизованного зародыша делятся и образуют 16-клеточную морулу: на этой стадии уже происходит детерминация: наружные клетки морулы дадут трофобласт, который даст хорион. Есть два сигнальных центра: один в «узелке», другой – во внезародышевой передней висцеральной энтодерме [153].

Можно ожидать, что разметка тела млекопитающих по трем осям также является горячей точкой для действия факторов космического полета в первую очередь в результате возможного изменения состояния цитоскелета и предсуществующей активности зиготического генома. У млекопитающих ведущая роль в поляризации зародыша и разметке тела по переднезадней оси принадлежит внезародышевым тканям: передней висцеральной энтодерме и трофобласту. О механизме формирования дорсо-вентральной оси у млекопитающих известно очень мало. И у мышей, и у человека гипобласт формируется на той стороне внутренней клеточной массы, которая обращена в жидкость, заполняющую полость бластоцисты, а дорсальная ось формируется из тех клеток внутренней клеточной массы, которые контактируют с тро-

фобластом. Место расположения внутренней клеточной массы, по-видимому, специфицируется местом вхождения спермия. Плоскость первого деления дробления определяет границу между эмбриональной и абэмбриональной областями бластоцисты, а положение плоскости первого деления дробления коррелирует с местом вхождения спермия. По мере развития дорсо-вентральная полярность поддерживается хордой, которая индуцирует специфические дорсо-вентральные паттерны экспрессии генов. У млекопитающих различия между правой и левой стороной тела впервые выявляются в связи с ресничными клетками узелка. Реснички вызывают в области узелка слабый ток жидкости справа налево. При этом отсутствие подвижности ресничек приводит к случайному расположению органов относительно лево-правой оси [153].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты большинства проведенных не на млекопитающих экспериментов свидетельствуют о том, что именно во время ранних стадий эмбриогенеза имеют место нарушения в развитии, которые обычно нивелируются на более поздних этапах. Более того, изменения, которые тем не менее наблюдаются на поздних стадиях развития эмбрионов, например у эмбрионов японского перепела, сходны с таковыми у эмбрионов крыс аналогичного срока развития (отставание в наборе массы тела и окостенении скелета), причем после рождения на Земле также происходит быстрое нивелирование этих изменений, механизм которого на сегодняшний день практически неясен. В то же время его понимание могло бы быть полезным при разработке принципиально новых методов протекции организма человека во время длительных космических полетов.

Автор выражает благодарность М.С. Курьяновой и М.В. Максимовой за помощь в подготовке рукописи.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 13-04-00755-а) и программы Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. J. Dennerll, H. C. Joshi, V. L. Steel, et al., *J. Cell Biol.* **107**, 665 (1988).
2. A. J. Putnam, K. Schultz, and D. J. Mooney, *Am. J. Physiol.* **280**, C556 (2001).
3. S. Liu, D. A. Calderwood, and M. H. Ginsberg, *J. Cell Sci.* **113**, 3563 (2000).

4. S. Sukharev and D. P. Corey, *Sci. STKE* 2004, **re 4** (2004).
5. R. Maroto, A. Raso, T. G. Wood, et al., *Nat. Cell Biol.* **7**, 179 (2005).
6. S. Sukharev, M. Betanzos, C. S. Chiang, and H. R. Guy, *Nature* **409**, 720 (2001).
7. J. Howard and S. Bechstedt, *Curr. Biol.* **14**, R224 (2004).
8. O. P. Hamill and B. Martinac, *Physiol. Rev.* **81**, 685 (2001).
9. G. Chang, R. H. Spencer, A. T. Lee, et al., *Science* **228**, 2220 (1998).
10. J. Gullingsrud, D. Kosztin, and K. Schulten, *Biophys. J.* **80**, 2074 (2001).
11. E. Perozo, D. M. Cortes, P. Sompornpisut, et al., *Nature* **418**, 942 (2002).
12. J. Arnadottir and M. Chalfie, *Annu. Rev. Biophys.* **39**, 111 (2010).
13. C. Montell, *Sci. STKE* 2005 (272), **re3** (2005).
14. J. A. Stiber, Y. Tang, T. Li, and P. B. Rosenberg, *Curr. Hypertens. Rep.* **14** (6), 492 (2012).
15. F. Lesage and M. Lazdunski, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **279** (5), F793 (2000).
16. M. Althaus, R. Bogdan, W. G. Clauss, and M. Fronius, *FASEB J.* **21** (10), 2389 (2007).
17. L. M. Satlin, S. Sheng, C. B. Woda, and T. R. Kleyman, *Am. J. Physiol.* **280**, F1010 (2001).
18. M. D. Carattino, S. Sheng, and T. R. Kleyman, *J. Biol. Chem.* **279**, 4120 (2004).
19. W. Liu, S. Xu, C. Woda, et al., *Am. J. Physiol.* **285**, F998 (2003).
20. R. Tarran, B. Button, M. Picher, et al., *J. Biol. Chem.* **280**, 35751 (2005).
21. H. A. Drummond, M. J. Welsh, and F. M. Abboud, *Ann. NY Acad. Sci.* **940**, 42 (2001).
22. H. A. Drummond, D. Gebremedhin, and D. R. Harder, *Hypertension* **44**, 643 (2004).
23. N. L. Jernigan and H. A. Drummond, *Am. J. Physiol.* **289**, F891 (2005).
24. H. A. Drummond, F. M. Abboud, and M. J. Welsh, *Brain Res.* **884**, 1 (2000).
25. T. H. Ma, R. L. Patterson, D. B. van Rossum, et al., *Science* **287**, 1647 (2000).
26. J. R. Holda and L. A. Blatter, *FEBS Lett.* **403**, 191 (1997).
27. M. Suzuki, K. Miyazaki, M. Ikeda, et al., *J. Membr. Biol.* **134**, 31 (1993).
28. E. M. Schwiebert, J. W. Mills, and B. A. Stanton, *J. Biol. Chem.* **269**, 7081 (1994).
29. P. Devarajan, D. A. Scaramuzzino, and J. S. Morrow, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 2965 (1995).
30. Y. Srinivasan, L. Elmer, J. Davis, et al., *Nature* **333**, 177 (1988).
31. D. J. Benos, M. S. Awayda, I. I. Ismailov, and J. P. Johnson, *J. Membr. Biol.* **143**, 1 (1995).
32. Yu. A. Negulyaev, E. A. Vedernikova, and A. V. Maximov, *Mol. Biol. Cell* **7**, 1857 (1996).
33. A. V. Maximov, E. A. Vedernikova, H. Hinssen, et al., *FEBS Lett.* **412**, 94 (1997).
34. A. V. Maximov, E. A. Vedernikova, and Yu. A. Negulyaev, *Biophys. J.* **72** (2, Part 2), A226 (1997).
35. T. Harder and K. Simons, *Eur. J. Immunol.* **29**, 556 (1999).
36. D. A. Brown and E. London, *J. Biol. Chem.* **275**, 17221 (2000).
37. T. Nebl, K. N. Pestonjamas, J. D. Leszyk, et al., *J. Biol. Chem.* **277**, 43399 (2002).
38. D. A. Brown, *Physiology (Bethesda)*, **21**, 430 (2006).
39. I. Levitan, A. E. Christian, T. N. Tulenko, and G. H. Rothblat, *J. Gen. Physiol.* **115**, 405 (2000).
40. V. G. Shlyonsky, F. Mies, and S. Sariban-Sohraby, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **284** (1), F182 (2003).
41. M. Edidin, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **32**, 257 (2003).
42. A. V. Sudarikova, Y. A. Negulyaev, and E. A. Morachevskaya, *Proc. Physiol. Soc.* **95** (2006).
43. E. A. Morachevskaya, A. V. Sudarikova, and Y. A. Negulyaev, *Cell Biol. Int.* **31**, 374 (2007).
44. S. Jalali, M. A. del Pozo, K. Chen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 1042 (2001).
45. H. Huang, R. D. Kamm, and R. T. Lee, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **287**, C1 (2004).
46. P. J. Butler, T. C. Tsou, J. Y. Li, et al., *FASEB J.* **16**, 216 (2002).
47. A. J. Maniotis, C. S. Chen, and D. E. Ingber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 849 (1997).
48. D. J. Odde, L. Ma, A. H. Briggs, et al., *J. Cell Sci.* **112**, 3283 (1999).
49. D. Craig, A. Krammer, K. Schulten, and V. Vogel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 5590 (2001).
50. M. Gao, D. Craig, V. Vogel, and K. Schulten, *J. Mol. Biol.* **323**, 939 (2002).
51. V. Vogel, W. E. Thomas, D. W. Craig, et al., *Trends Biotechnol.* **19**, 416 (2001).
52. B. Geiger, A. Bershadsky, R. Pankov, and K. M. Yamada, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2**, 793 (2001).
53. M. E. Chicurel, R. H. Singer, C. J. Meyer, and D. E. Ingber, *Nature* **392**, 730 (1998).
54. C. Zhong, M. Chrzanowska-Wodnicka, J. Brown, et al., *J. Cell Biol.* **141**, 539 (1998).
55. Y. Sawada and M. P. Sheetz, *J. Cell Biol.* **156**, 609 (2002).
56. T. Furukawa, Y. Ono, H. Tsuchiya, et al., *J. Mol. Biol.* **313** (4), 775 (2001).
57. И. М. Вихлянцев и З. А. Подлубная, *Биохимия (Москва)* **77** (13), 1515 (2012).
58. C. A. Ottenheijm, H. W. van Hees, L. M. Heunks and H. Granzier, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **300** (2), L161 (2011).
59. A. Ulanova, Y. Gritsina, I. Vikhlyantsev, et al., *Bimed. Res. Int.* **2015**, 104735 (2015).
60. D. E. Ingber, *FASEB J.* **20**, 811 (2006).
61. C. Vera, R. Skelton, F. Bossens, and L. A. Sung, *Ann. Biomed. Eng.* **33**, 1387 (2005).

62. G. Albrecht-Buehler, *ASGSB Bull.* **5** (2), 3 (1992).
63. A. Cogoli, *J. Gravit. Physiol.* **3** (1), 1 (1996).
64. S. J. Pardo, M. J. Patel, M. C. Sykes, et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **288** (6), C1211 (2005).
65. J. G. Gershovich, N. A. Konstantinova, P. M. Gershovich, and L. B. Buravkova, *J. Grav. Physiol.* **14** (1), 133 (2007).
66. L. B. Buravkova, Yu. A. Romanov, N. A. Konstantinova, et al., *Acta Astronautica* **63**, 603 (2008).
67. P. M. Gershovich, J. G. Gershovich, and L. B. Buravkova, *J. Grav. Physiol.* **15** (1), 203 (2008).
68. D. Sakar, T. Nagaya, K. Koga, and H. Seo, *Cells Environmental Medicine* **43** (1), 22 (1999).
69. B. M. Uva, M. A. Masini, M. Sturla, et al., *Brain Res.* **934**, 132 (2002).
70. S. Gaboyard, M. P. Blachard, B. T. Travo, et al., *NeuroReport* **13** (16), 2139 (2002).
71. P. A. Plett, R. Abonour, S. M. Frankovitz, and C. M. Orschell, *Experimental Hematology* **32**, 773 (2004).
72. M. A. Kacena, P. Todd, and W. J. Landis, *In vitro Cell Dev. Biol. – Animal* **39** (10), 454 (2004).
73. S. J. Crawford-Young, *Int. J. Dev. Biol.* **50** (2–3), 183 (2006).
74. H. Schatten, M. L. Lewis, and A. Chakrabari, *Acta Astronautica* **49** (3–10), 399 (2001).
75. N. A. Konstantinova, L. B. Buravkova, E. S. Manuilova, and I. A. Grivennikov, *J. Grav. Physiol.* **13** (1), 149 (2006).
76. M. Zayzafoon, W. E. Gathings, and J. M. McDonald, *Endocrinology* **145** (5), 2421 (2004).
77. V. E. Meyers, M. Zayzafoon, S. R. Gonda, et al., *J. Cell Biochem.* **93** (4), 697 (2004).
78. V. E. Meyers, M. Zayzafoon, J. T. Douglas, and J. M. McDonald, *J. Bone Miner Res.* **20** (10), 1858 (2005).
79. L. Yuge, T. Kajiume, H. Tahara, et al., *Stem Cell Dev.* **15** (6), 921 (2006).
80. Z. Q. Dai, R. Wang, S. K. Ling, et al., *Cell Prolif.* **40** (5), 671 (2007).
81. M. J. Patel, W. Liu, M. C. Sykes, et al., *J. Cell Biochem.* **101** (3), 587 (2007).
82. Z. Pan, J. Yang, C. Guo, et al., *Stem Cell Dev.* **17** (4), 795 (2008).
83. Y. Huang, Z. Q. Dai, S. K. Ling, et al., *J. Biomed. Sci.* **21**, 16 (2009).
84. R. Sordella, W. Jiang, G. C. Chen, et al., *Cell* **113** (2), 147, (2003).
85. R. McBeath, D. M. Pirone, C. M. Nelson, et al., *Dev. Cell* **6** (4), 483 (2005).
86. K. A. Souza, S. D. Black, and R. J. Wassersug, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 1975 (1995).
87. D. Husson, L. Gualandris-Parisot, F. Foulquier, et al., *Adv. Space Res.* **22** (2), 303 (1998).
88. A. M. Duprat, D. Husson, and L. Gualandris-Parisot, *Brain Res. Rev.* **28** (1–2), 19 (1998).
89. X. Li and M. Noll, *Nature* **367**, 83 (1994).
90. J. Cooke, M. A. Nowak, M. Boerlijst, and J. Maynard-Smith, *Trends Genet.* **13** (9), 360 (1997).
91. J. Miquel and K. A. Souza, *Adv. Space Biol. Med.* **1**, 104 (1991).
92. G. P. Parfyonov, R. N. Platonova, M. G. Tairbekov, et al., *Life Sci. Space Res.* **17**, 297 (1979).
93. Г. П. Парфенов, *Космич. исслед.* **2**, 330 (1964).
94. Г. П. Парфенов, *Искусственные спутники Земли* (М., Изд-во АН СССР) **10**, 69 (1961).
95. Г. П. Парфенов, *Космич. исслед.* **2**, 335 (1964).
96. Г. П. Парфенов, *Космич. исслед.* **5**, 633 (1967).
97. Г. П. Парфенов, *Космич. исслед.* **3**, 643 (1965).
98. Я. Л. Глембоцкий, *Космич. исслед.* **8**, 616 (1970).
99. Я. Л. Глембоцкий, Э. А. Абелева, Ю. А. Лапкин и Г. П. Парфенов, *Искусственные спутники Земли* (М., Изд-во АН СССР) **10**, 61 (1961).
100. Я. Л. Глембоцкий, Ю. А. Лапкин, Г. П. Парфенов и Е. М. Камшилова, *Космич. исслед.* **1**, 326 (1963).
101. Я. Л. Глембоцкий и Г. П. Парфенов, *Проблемы космич. биологии* (М., Изд-во АН СССР) **2**, 98 (1962).
102. Я. Л. Глембоцкий, Г. П. Парфенов и Ю. А. Лапкин, *Искусственные спутники Земли* (М., Изд-во АН СССР) **15**, 113 (1963).
103. Я. Л. Глембоцкий, Г. П. Парфенов, Ю. А. Лапкин и И. В. Барановская, *Космич. исслед.* **5**, 293 (1967).
104. I. Vernos, J. Gonzalez-Jurado, M. Calleja, and R. Marco, *Int. J. Dev. Biol. Vol.* **33** (2), 213 (1989).
105. R. Marco, A. Bengurira, J. Sanchez, and E. de Juan, *Exp. J. Biotechnol.* **47**, 179 (1996).
106. K. Ijiri, *Fish Biol. J. Medaka* **7**, 1 (1995).
107. S. Porazinski, H. Wang, Y. Asaoka, et al., *Nature* **251**, 217 (2015).
108. J. S. Tash and G. E. Bracho, *FASEB J.* **13** (Suppl.), S43 (1999).
109. A. W. Neff, H. Yokota, H. M. Chung, et al., *Dev. Biol.* **155**, 270 (1993).
110. Я. Г. Дорфман и В. Г. Черданцев, *Онтогенез* **8**, 238 (1977).
111. A. De Maziere, J. Gonzalez-Jurado, M. Reijnen, et al., *Adv. Space Res.* **17** (6–7), 219 (1996).
112. L. V. Belousov, N. N. Louchinskaia, and A. A. Stein, *Dev. Genes Evol.* **210** (2), 92 (2000).
113. L. Gualandris-Parisot, D. Husson, F. Foulquier, et al., *Adv. Space Res.* **28** (4), 569 (2001).
114. W. C. Salmon, M. C. Adams, and C. L. Waterman-Storer, *J. Cell Biol.* **158** (1), 31 (2002).
115. R. Gruener, R. Roberts, and R. Reistetter, *Biol. Sci. in Space* **8** (4), 79 (1994).
116. J. Boonstra, *FASEB J.* **13**, S35 (1999).
117. R. A. Sausedo, J. L. Smith, and G. C. Schoenwolf, *J. Comp. Neurol.* **381** (4), 473 (1997).
118. D. E. Ingber, *FASEB J.* **13** (Suppl.), S3 (1999).
119. S. Komazaki, *J. Exp. Zoology.* **301A**, 204 (2004).
120. A. J. Copp, N. D. E. Greene, and J. N. Murdoch, *Nature* **4**, 784 (2003).
121. M. C. Ferreira and S. R. Hilfer, *Dev. Biol.* **159**, 427 (1993).

122. A. Lawson, H. Erson, and G. C. Schoenwolf, *Anatomical Record* **262** (2), 153 (2001).
123. N. V. Besov, S. V. Savel'ev, and E. A. Oigenbick, *Rezultaty issledovaniy na biosputnikakh (Results of Studies aboard Biosatellites)* 354 (1992).
124. H. L. Shen, Y. Chen and T. Sun, *Space Medicine and Medical Engineering (in Chinese)*, **11** (6), 447 (1998).
125. H. Schatten, M. L. Lewis and A. Chakrabari, *Acta Astronautica*, **49** (3–10), 399 (2001).
126. J. I. Orban, S. J. Piert, T. S. Guryeva, and P. Y. Hester, *J. Gravit. Physiol.* **6** (2), 33 (1999).
127. Д. В. Комиссарова, Т. С. Гурьева и В. Н. Сычев, *Авиакосм. и эколог. мед.* **45** (5), 52 (2011).
128. Д. В. Комиссарова, О. А. Дадашева, Т. С. Гурьева и В. Н. Сычев, *Авиакосм. и эколог. мед.* **47** (6), 24 (2013).
129. О. А. Дадашева, Т. С. Гурьева, Е. И. Медникова и др., *Авиакосм. и эколог. мед.* **45** (2), 30 (2011).
130. О. А. Дадашева, Т. С. Гурьева, В. Н. Сычев и Г. Дженс, *Авиакосм. и эколог. мед.* **32** (3), 38 (1998).
131. Т. С. Гурьева, О. А. Дадашева, Э. Н. Григорян и др., *Авиакосм. и эколог. мед.* **37** (6), 50 (2003).
132. Т. С. Гурьева, О. А. Дадашева, Е. И. Медникова и др., *Авиакосм. и эколог. мед.* **43** (6), 8 (2009).
133. О. А. Дадашева, Т. С. Гурьева, В. Н. Сычев и др., *Авиакосм. и эколог. мед.* **47** (5), 3 (2013).
134. Д. В. Комиссарова, Т. С. Гурьева, О. А. Дадашева и В. Н. Сычев, *Авиакосм. и эколог. мед.* **46** (5), 64 (2012).
135. Д. В. Комиссарова, Т. С. Гурьева, О. А. Дадашева и В. Н. Сычев, *Авиакосм. и эколог. мед.* **47** (4), 77 (2013).
136. Р. Бартон и А. Смит, *Онтогенез млекопитающих в невесомости* (Наука, М., 1988).
137. *Ontogenesis of Mammals in Microgravity – NASA TM 103978* (1993).
138. Л. В. Серова, Ю. В. Наточин, А. М. Носовский и др., *Авиакосм. и эколог. мед.* **30** (6), 4 (1996).
139. С. В. Савельев, Л. В. Серова, Н. В. Бесова и А. М. Носовский, *Авиакосм. и эколог. мед.* **32** (2), 31 (1998).
140. Л. В. Серова, *Авиакосм. и эколог. мед.* **35** (2), 32 (2001).
141. B. Fritzsich and L. L. Bruce, *Am. Soc. for Gravity and Space Biol. Bull.* **9**, 97 (1995).
142. Y. Kojima, S. Sasaki, Y. Kubota, et al., *Dev.* **74** (6), 1142 (2000).
143. E. Shenker and K. Forkheim, *Israel Aerospace Medicine Institute Report* (1998).
144. Л. В. Серова, *Космич. биол.* **23** (2), 11 (1989).
145. Л. В. Серова, *Невесомость и приспособительные возможности млекопитающих* (М., 1996).
146. Л. В. Серова, Л. А. Денисова, З. И. Апанасенко и др., *Космич. биол.* **16** (5), 62 (1982).
147. J. S. Tash, D. C. Johnson, and G. C. Enders, *J. Appl. Physiol.* **92**, 1191 (2002).
148. I. V. Ogneva, *J. Appl. Physiol.* **109**, 1702 (2010).
149. I. V. Ogneva, *J. Biomed. Biotechnol.* **2011** (Article ID 393405), 7 pages (2011).
150. I. V. Ogneva and I. B. Ushakov, in *Atomic Force Microscopy Investigations into Biology – From Cell to Protein* (2012), Chapter № 15, p. 325.
151. I. V. Ogneva, N. S. Biryukov, T. A. Leinsoo, and I. M. Larina, *PLoS ONE* **9**, 4:e96395 (2014).
152. I. V. Ogneva, M. V. Maximova, and I. M. Larina, *J. Appl. Physiol.* **116** (10), 1315 (2014).
153. S. F. Gilbert, *Developmental Biology* (9th edition) (2010).

Early Development under Microgravity Conditions

I.V. Ogneva* ** ***

*State Scientific Center of Russian Federation Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoye shosse 76a, Moscow, 123007 Russia

**Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

***Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Orlova Roscha, Gatchina, Leningrad Region, 188300 Russia

The review is devoted to various aspects of early development under the space flight conditions. The different possible cell mechanosensors are considered. Structural and functional changes in the cells, predominantly, in non-muscle ones, were discussed. The results of the different experiments with the embryos of fish, amphibians, birds and mammals under microgravity conditions are shown discussing possible reasons for the development of morphological changes.

Key words: mechanosensitivity, microgravity, embryogenesis, cytoskeleton