

Глава 16

Мера всех вещей

Будь твой дед хоть под потолок ростом, тебе
расти самому.

Ирландская пословица

В Венеции, в Галерее Академии, что на южном берегу Большого канала, хранится один из ярчайших символов Возрождения — рисунок «витрувианского человека» работы Леонардо да Винчи. На нем изображена обнаженная мужская фигура. И ноги и руки фигуры показаны в двух положениях: ноги вместе или немного расставлены, руки вытянуты в стороны параллельно земле или вытянуты и приподняты до уровня макушки. Тело вписано в окружность с центром в пупке, а также в квадрат, сторона которого соответствует росту человека (рис. 74).

Пояснения к рисунку написаны зеркальным письмом, которым Леонардо обычно делал тайные записи, и содержат сведения об относительных размерах частей тела. К ним относятся, в частности, следующие правила: длина разведенных в стороны рук равна росту человека (это показывает квадрат), расстояние от линии роста волос до подбородка равно одной десятой доле человеческого роста, расстояние от локтя до кончиков пальцев — четверти, длина уха составляет треть длины лица и так далее. Всего правил тринадцать. Придумал их не Леонардо, а римский архитектор Витрувий еще в первом веке до нашей эры, и поэтому рисунок Леонардо обычно называют «витрувианским человеком». Как показывает стилизованный рисунок «витрувианской женщины», выполненный современной художницей Сьюзан Доротеей Уайт, те же самые правила справедливы и для женского тела.

Хотя теперь мы понимаем, что эти правила отражают не абсолютные, а усредненные пропорции, и что у многих людей лица более вытянуты, а уши длиннее, чем следует из правил Витрувия, все же удивительно,

с какой точностью большинство тел, за исключением аномальных, укладываются в эту схему. Каким же образом мельчайшие клетки могут так точно сложиться в определенные формы и пропорции тела, во много раз превышающего их собственные размеры?

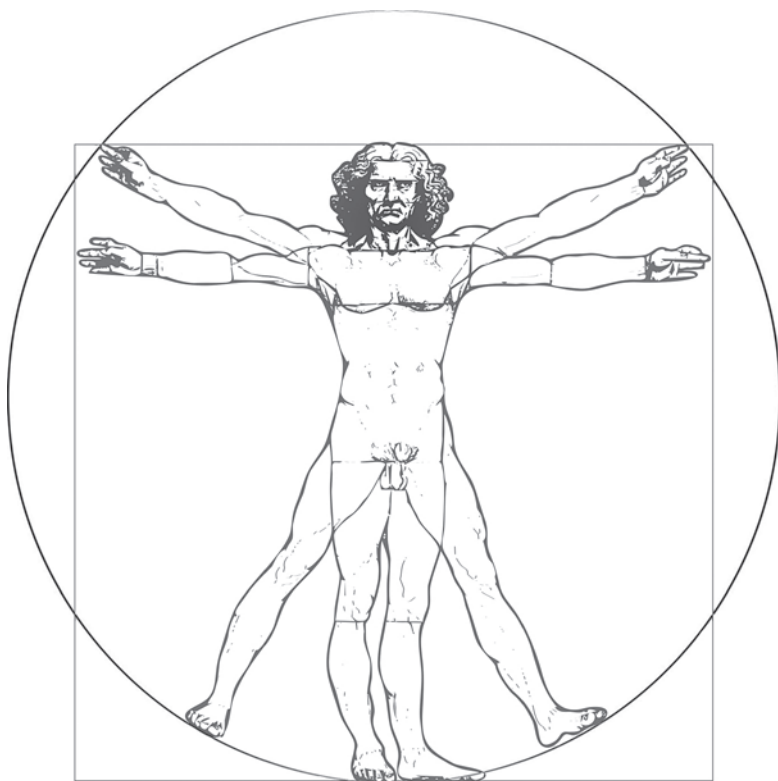


Рис. 74. Витрувианский человек (рисунок Леонардо да Винчи) (Wikimedia Commons)
CC gaggio1980-Fotolia.com

Пропорции взрослого человека иные, чем у эмбриона: относительные размеры частей тела закономерно отличаются у плода, младенца, ребенка и подростка. Например, голова новорожденного младенца намного больше относительно общих размеров тела, а конечности намного короче, чем у взрослого человека, не говоря уже о том, что все тело гораз-

до меньше. На протяжении дальнейшего роста размер различных частей тела находится под контролем, так что они всегда пропорциональны по отношению друг к другу. Таким образом поддерживается замечательная, почти точная симметрия человеческого тела. При этом части тела не обязательно контактируют друг с другом (например, левая и правая нога), а длина таких крупных частей тела, как конечности, даже у новорожденного превышает длину отдельной клетки в десять тысяч раз. Как же части тела измеряют сами себя? Какие механизмы сообщают растущему организму чувство меры? Если в двух словах, то это пока неизвестно, но, собрав воедино данные экспериментов на разных животных, от плодовых мушек до млекопитающих, мы можем высказать ряд обоснованных предположений.

Прежде чем говорить о пропорциях, давайте посмотрим, как контролируется абсолютный размер человеческого тела. Существенная часть наших знаний на эту тему получена при изучении людей, у которых этот контроль так или иначе нарушен, а именно карликов и гигантов.

Уже давно было замечено, что гигантизм, при котором рост человека намного больше среднего, часто связан с опухолью гипофиза. Если такие опухоли активны в период нормального роста ребенка, он вырастает очень высоким (2,10–3,60 м). При этом такие люди, несмотря на исключительно высокий рост, имеют нормальные пропорции тела.

Гипофиз — сложный орган, выделяющий множество гормонов, но с точки зрения контроля размера тела важнее всего так называемый гормон роста. Здоровый гипофиз выделяет небольшие количества этого гормона в пульсирующем ритме, один выброс в несколько часов. Как правило, наибольшая активность гормона достигается во время сна. Концентрация гормона роста довольно высока в раннем детстве, когда организм растет быстро, и резко снижается до скромного «взрослого» уровня в возрасте примерно от 18 до 20 лет. Люди, в организме которых производится мало гормона роста, очень невысокие (около 1,2 м), но имеют более или менее нормальные, «витрувианские» пропорции тела. Сама по себе связь между количеством гормона роста и размером тела еще не говорит о том, что здесь причина, а что — следствие. Однако тот факт, что дети с низким содержанием гормона роста растут вполне

нормально, если делать им инъекции этого гормона,^{1, 2, 3} явно указывает на то, что количество гормона роста определяет размер тела.

Гормон роста не оказывает непосредственного влияния на рост и размножение клеток. Он заставляет некоторые клетки, в частности клетки печени, образовать вторую сигнальную молекулу дальнего действия — инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I; родственная молекула ИФР-II контролирует рост плода).^{*} Именно ИФР-I передает большинству клеток организма инструкции, касающиеся размера состоящих из них структур. Гормон роста регулирует синтез ИФР-I за счет сложного процесса, включающего его связывание со специфическим рецептором и запуск внутреннего сигнального пути, приводящего к экспрессии гена, кодирующего ИФР-I.⁴ Мутация гена, кодирующего этот рецептор, приводит к тому, что клетки носителей мутации приобретают аномальную чувствительность к гормону роста.⁵ Это является причиной особого типа карликовости — синдрома Ларона. Для людей с этим синдромом характерен низкий рост и непропорционально малый размер таких внутренних органов, как сердце, в сочетании с нормальными пропорциями скелета. (Любопытно, что среди людей с синдромом Ларона много долгожителей. Самые разные животные, от круглых червей до грызунов, в организме которых уровень ИФР-I опускается ниже нормы, как правило, переживают нормальных животных своего вида, и, возможно, у людей имеет место тот же самый эффект.)⁶

Далеко не при всех нарушениях контроля роста пропорции тела остаются нормальными. Яркий пример этого — Анри де Тулуз-Лотрек, художник, живший через четыре столетия после того, как Леонардо да Винчи нарисовал «витрувианского человека». Тулуз-Лотрек — постимпрессионист, запечатлевший на своих картинах, рисунках и плакатах богемный декаданс Парижа на рубеже веков, — обладал необычным телосложением. Его лицо и туловище были нормальными по размеру и

* ИФР-I и ИФР-II являются «инсулиноподобными» в плане их структуры. Вероятно, эти гормоны и инсулин имеют общее происхождение (кодирующие их гены произошли от одного и того же предкового гена). Однако они значительно отличаются от инсулина и не способны выполнять его функции по регуляции уровня сахара в крови.

пропорциональными относительно друг друга; голова, правда, была деформирована из-за позднего и неполного закрытия зазоров между костями черепа. В возрасте 13 лет у художника было нормальное телосложение, но затем ноги перестали расти, а туловище — нет. Поэтому в зрелом возрасте ноги выглядели короткими, и рост его составлял всего 1,5 м. Кости были хрупкими, и ноги часто болели.⁷ Большинство современных медицинских генетиков, рассматривавших случай Тулуз-Лотрека, сходятся на том, что он страдал от генетического нарушения, которое теперь называется пикнодизостоз.^{8, 9, 10}

Пикнодизостоз — заболевание крайне редкое. За всю историю медицины описано только около двухсот случаев. Он обусловлен мутацией в гене, кодирующем фермент, который должен в том числе высвобождать ИФР-I из костей.^{11, 12, 13, 14} Если такого фермента нет, ИФР-I остается в «ловушке» и не может стимулировать рост. Пациентам с пикнодизостозом хорошо помогают дополнительные дозы гормона роста, поддерживающие уровень ИФР-I в нужных пределах.¹⁵ Гораздо чаще, чем пикнодизостоз, встречается другой тип карликовости — ахондроплазия, затрагивающая примерно одного из 25 тысяч людей. Ахондроплазия вызвана мутацией в сигнальном рецепторе, которая нарушает нормальный рост костей конечностей.^{16, 17, 18} Люди с ахондроплазией имеют непропорционально короткие конечности, а также определенные неправильности их формы и формы других частей тела.

Телосложение Тулуз-Лотрека и людей с ахондроплазией свидетельствует о том, что неспособность некоторых частей тела поспевать за общим ростом не обязательно останавливает рост всего организма. Таким образом, пропорциональность не является следствием того, что каждая часть тела постоянно «проверяет», не переросла ли она другие части. Разные части тела должны по-своему реагировать на гормон роста, ИФР-I и другие влияющие на рост гормоны. Это справедливо даже для двух однотипных частей тела. В одном особенно наглядном эксперименте, проведенном двадцать лет назад, рост одной задней лапы кролика ингибировался с помощью местного введения химического препарата. Вторая задняя лапа кролика продолжала расти нормально, и кролик вырос кривобоким. Очевидно, что одинаковая длина ног не обусловлена

тем, что растущие конечности обмениваются сигналами и подстраиваются друг к другу в процессе удлинения.^{19, 20}

Из строения конечностей Тулуз-Лотрека и людей с ахондроплазией следует еще один важный вывод. В обоих случаях определенное биохимическое нарушение, являющееся первопричиной отклонения в развитии, непосредственно влияет на рост длинных костей конечностей. Прямого влияния на рост кожи, мышц, нервов, кровеносных сосудов и т. д. нет, но тем не менее эти ткани не образуют вокруг короткой кости бесформенную мягкую массу, предназначенную для нормальной конечности. Они растут в соответствии с длиной аномальной конечности. Это хорошо иллюстрирует глубинную дихотомию контроля над размерами тела: некоторые ткани организма, например кости кролика в эксперименте, самостоятельно регулируют свой абсолютный размер и могут считаться главными детерминантами размеров тела, а другие ткани ориентируются не на свои абсолютные размеры, а на размеры относительно тканей первого типа. В плане контроля над размерами ткани второго типа оказываются подчиненными, их задача заключается в том, чтобы не отставать от роста тканей-начальников, но никогда не обгонять его. Поэтому проблема контроля над размерами распадается на два вопроса: во-первых, как ткани-начальники измеряют сами себя, и, во-вторых, как подчиненные ткани подстраиваются под начальников?

Давайте сначала посмотрим, как ткани-начальники, скажем кости, контролируют свой рост. Возьмем в качестве примера развитие конечностей. Кости конечностей растут не по всей длине, а в специализированной зоне роста — эпифизарной пластинке. Она располагается близко к концу, но не на самом конце кости. Эпифизарная пластинка подразделяется на несколько зон (рис. 75). На внешнем ее конце клетки активно размножаются. Эта пролиферация является одной из непосредственных причин роста кости, хотя и не самой главной. На внутренней границе зоны пролиферации клетки меняют свое поведение и начинают формировать хрящ — мягкий предшественник кости. За счет этого внутренняя граница зоны пролиферации смещается на один ряд клеток, так что в приграничном положении оказываются новые клетки. Им нужно некоторое время на то, чтобы отреагировать на изменение ситуации, после чего эти

клетки тоже переключаются на образование хряща, и так далее. Таким образом, на дистальном конце зоны пролиферации постоянно появляются новые клетки, а на проксимальном конце клетки постоянно покидают эту зону и создают хрящ. В результате зона пролиферации продвигается вперед.

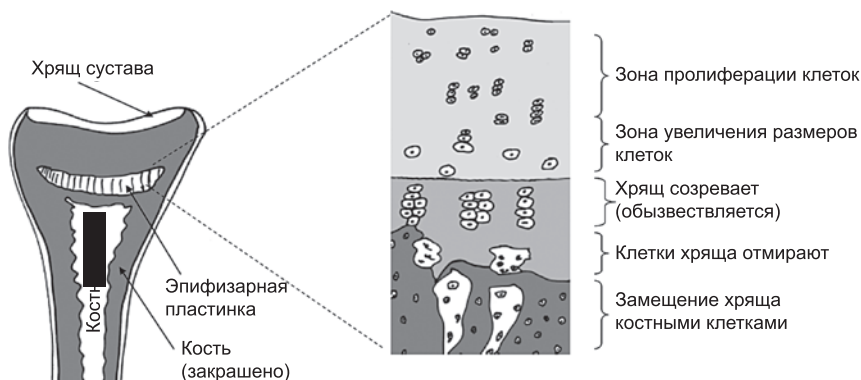


Рис. 75. Эпифизарная пластинка кости растущей конечности

Формирование хряща сопровождается увеличением объема: отчасти потому, что клетки увеличиваются в размерах, а отчасти потому, что они выделяют студенистое вещество, заполняющее межклеточное пространство. Это увеличение объема ткани и является основной причиной удлинения кости. Со временем хрящ созревает, хрящевые клетки отмирают и замещаются клетками, источником которых является прилегающая сформировавшаяся кость. Эти клетки заселяют хрящ, постепенно превращая его в костную ткань. Поскольку клетки в зоне пролиферации продолжают активно размножаться, процесс идет непрерывно: кость удлиняется, а зоны эпифизарной пластинки смещаются все дальше в дистальном направлении. Таким образом, скорость удлинения кости зависит прежде всего от скорости пролиферации клеток в наружной части эпифизарной пластинки и скорости, с которой клетки покидают зону пролиферации и начинают формировать хрящ.

Насколько мы знаем, скорость пролиферации и скорость перехода к созданию хряща зависят от сигналов двух типов: внутренних сигналов,

которые организуют эпифизарную пластинку, и внешних сигналов, которые задают темп ее работы. Внутренние организующие сигналы необходимы для поддержания достаточного уровня пролиферации, то есть такого, при котором эпифизарная пластинка сохраняется в более или менее неизменном виде, несмотря на постоянную «потерю» клеток в каждой зоне («потеря» связана с тем, что клетки по мере созревания переходят в следующую зону). Зрелые хрящевые клетки, обреченные на гибель и замену костными клетками, выделяют сигнальный белок, под действием которого клетки на внутренней границе зоны пролиферации меняют поведение и начинают формировать хрящ. Тот факт, что сигнал подают сами зрелые клетки, автоматически приводит к равновесию между количеством полностью созревших, готовых погибнуть хрящевых клеток и количеством клеток в зоне пролиферации, которые получают сигнал к превращению в новые хрящевые клетки. Такое равновесие позволяет поддерживать размер зоны формирования хряща по мере ее продвижения в дистальном направлении.

Только что описанная система сигналов чревата одной опасностью: если под действием этих сигналов клетки начнут переходить к формированию хряща слишком быстро, пролиферирующие клетки не будут поспевать за ними, и популяция клеток зоны пролиферации может истощиться. Предотвратить такую ситуацию помогает другой сигнальный белок. Его выделяют клетки, которые только что перестали делиться и перешли к созданию хряща. Этот сигнал распространяется через развивающуюся кость. На него реагируют особые клетки на внешней стороне кости, за эпифизарной пластинкой. Они начинают вырабатывать еще один сигнальный белок.²¹ Он распространяется обратно к зоне пролиферации на эпифизарной пластинке и заставляет расположенные там клетки размножаться быстрее (рис. 76).

В результате совместного действия этих двух сигнальных систем одна из которых говорит «созревайте!», а другая «размножайтесь!», к созреванию приступает именно столько клеток, сколько нужно для замены погибающих, а число клеток, вступивших на путь созревания, точно компенсируется за счет пролиферации. Таким образом, система в целом остается стабильной.

Основным внешним регулятором роста костей является уже рассмотренная нами система «гормон роста — ИФР-I». Далее в этой главе я буду для простоты называть ее просто «гормоном роста». По-видимому, гормон роста меняет уровень пролиферации и, таким образом, действует сообща с внутренними сигналами эпифизарной пластинки, регулирует количество клеток, которое можно потратить на формирование хряща. Влияния гормона роста недостаточно, чтобы отменить способность эпифизарной пластинки к самоорганизации, поэтому ее структура остается постоянной, независимо от того, медленно или быстро растет человек. Предположительно, эпифизарные пластинки костей различных типов (бедренной кости, костей пальцев и т. д.) обладают разной чувствительностью к гормону роста. Поэтому они растут с разной скоростью, и образуются кости с характерными относительными пропорциями. Заметим, что какая бы система не отвечала за этот процесс, она должна легко перестраиваться, учитывая большое разнообразие пропорций костей у разных обезьян и человека.

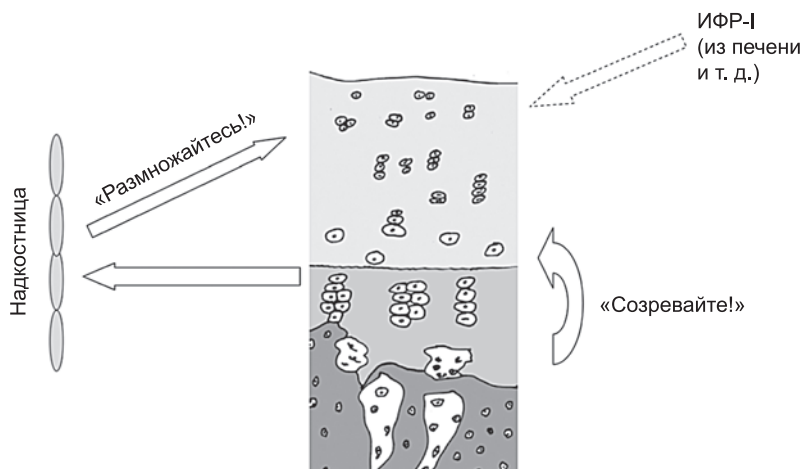


Рис. 76. По мере роста эпифизарной пластинки ее структура остается постоянной за счет различных сигналов. Некоторые из этих сигналов внутренние, а некоторые «ретранслируются» через промежуточную станцию в надкостнице