

УДК 501.046+392

ТРАНСМИТТЕРНЫЕ СИСТЕМЫ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© 2018 г. Ю. Б. Шмуклер¹, Д. А. Никишин

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
119334, Москва, Россия

¹E-mail: yurishmukler@yahoo.com

Поступила в редакцию 02.05.2018 г.

Обзор посвящен функциям и механизмам веществ, идентичных нейромедиаторам, в раннем эмбриогенезе различных видов. Рассмотрены такие специфические черты этих механизмов, как “многомедиаторность”, множественность экспрессирующихся в раннем эмбриогенезе трансммиттерных рецепторов и компонентов систем транспорта, а также внутриклеточная и мембранная локализация рецепторов. Описана множественность и непрерывность функций эмбриональных трансммиттеров.

Ключевые слова: эмбриогенез, серотонин, катехоламины, ацетилхолин, клеточный цикл, морфогенез, межбластомерные взаимодействия, гастрюляция, онкогенез

DOI:

Идея о том, что вещества, играющие во взрослом организме роль синаптических передатчиков, могут выполнять в эмбриогенезе специфические функции, возникла в коллективе, возглавлявшемся Хачатуром Седраковичем Коштойянцем и впоследствии ставшем Лабораторией физиологии его имени в Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова в конце 50-х гг. XX столетия и была первоначально подтверждена работами Бузникова и Манухина на зародышах иглокожих и моллюсков [1, 3, 4, 34].

Со времени первых экспериментов, продемонстрировавших участие нейромедиаторного вещества в регуляции эмбрионального процесса прошло уже без малого 60 лет, однако, несмотря на накопленный к настоящему времени значительный фактический и идейный материал, роль веществ, идентичных передатчикам нервной системы, в эмбриональном развитии все еще не заняла подобающего места в системе научных знаний, а иногда воспринимается как экзотика или своеобразный физиологический казус. В дальнейшем изложении эти вещества будут именоваться трансммиттерами, чтобы избежать путаницы между их нервной и эмбриональными функциями.

Данная работа призвана представить современное состояние проблемы с учетом качественно новых данных, полученных в последнее десятилетие, о специфических чертах эмбриональных

трансммиттерных механизмов, которые осуществляют многокомпонентную пространственно-временную регуляцию раннего эмбриогенеза.

Множественность трансммиттерных систем в раннем эмбриогенезе

Многомедиаторность

К настоящему времени обнаружено присутствие таких трансммиттерных веществ, как серотонин, катехоламины, ацетилхолин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК) в клетках всех исследованных на этот предмет видов ранних зародышей [см. 1, 25, 32, 33, 39, 52, 55, 63, 93], а также у животных, не обладающих нервной системой (Protozoa, Porifera, Coelenterata) [10, 30, 64, 74, 92; 96] (рис. 1).

В основном серотонин в ранних зародышах локализуется диффузно [2; 63]. Однако, в зародышах полихеты *Ophriotrocha labronica* серотонин выявляется в области презумптивной борозды дробления [53], а в зародышах *Tritonia diomedea* на ранних стадиях развития сконцентрирован на анимальном полюсе [37]. В зародышах мыши места концентрации серотонина совпадают с митохондриями [28].

В ходе начатых в рамках нового методического подхода синтезов и исследований конъюгатов трансммиттеров с функционализированными жирными кислотами полученные результаты привели к предположению, что такие конъюгаты, как

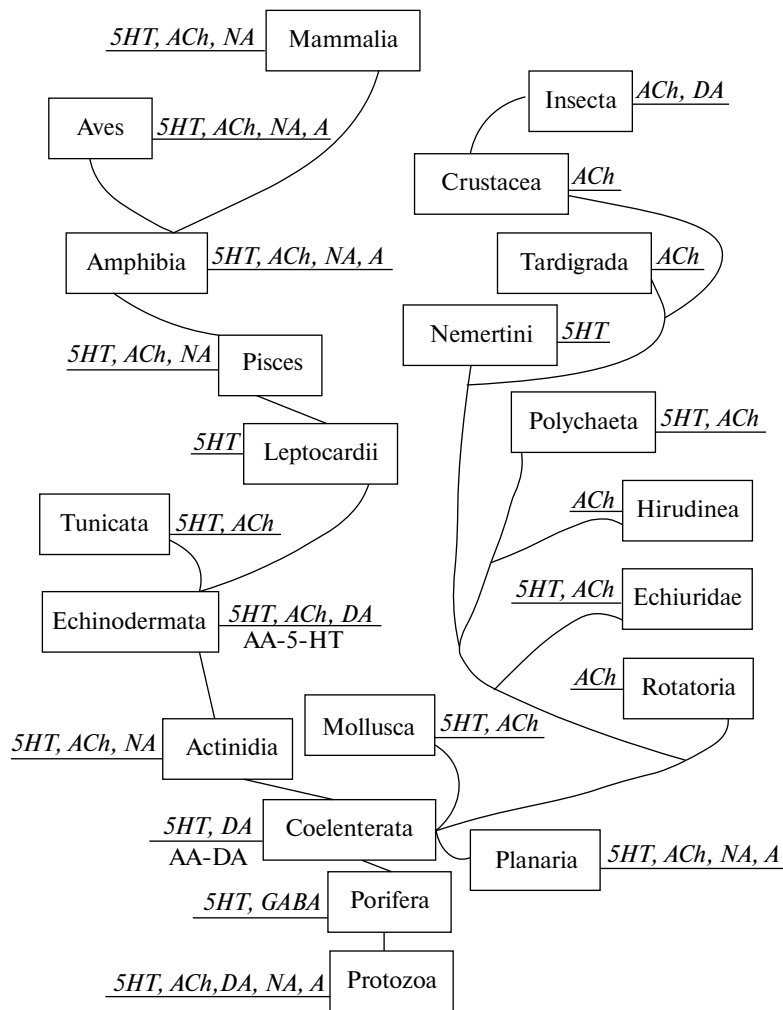


Рис. 1. Трансмиттеры донервных зародышей и животных, не имеющих нервной системы.

5-НТ – серотонин, АСh – ацетилхолин, DA – дофамин, NA – норадреналин, А – адреналин, GABA – γ -аминомасляная кислота; AA-5-НТ – арахинонил-серотонин, AA-DA – арахинонил-дофамин

арахинонил-серотонин и арахинонил-дофамин могут существовать в качестве эндогенных регуляторов эмбрионального развития, что и было подтверждено на нескольких объектах [6, 12; 29, 38].

Существенной чертой трансмиттерных систем в эмбриогенезе многоклеточных является присутствие в пределах одной клетки сразу нескольких трансмиттеров, также как у одноклеточных [см. 2] (рис. 1).

Частичное объяснение многомедиаторности обнаруживается в том, что разные трансмиттеры обладают различающимися, иногда противоположными, физиологическими эффектами (см. ниже). А теоретическое обоснование многомедиаторности одноклеточных и эмбриональных клеток многоклеточных состоит в предположении, что эволюционно первичные функции трансмиттеров связаны с регуляцией синтетических процессов [85]. Согласно этой

концепции, ферментативные системы метаболизма аминокислот и формирующиеся ими дериваты (проспективные трансмиттеры) первоначально служили системой внутриклеточного контроля уровня незаменимых аминокислот, лимитирующих синтез белка в животной клетке. Если и пороговая концентрация ферментативной системы (или ключевого фермента в многоферментном пути), и чувствительность белков (проспективных рецепторов) к дериватам аминокислот достаточно высоки, то клетка, таким образом, способна оценить поток поступающих извне аминокислот по малому количеству их дериватов.

Множественность трансмиттерных рецепторных и транспортных механизмов в раннем развитии

Долгое время, как и в классических нейробиологических исследованиях, идентификация трансмиттерных рецепторов осуществлялась на основе фармакологических и электрофизиологических данных.

Качественно новым подходом стало использование молекулярно-биологических методов, в частности, исследование экспрессии мРНК компонентов трансмиссивного процесса в развитии, начиная с одноклеточной стадии. Первые данные об экспрессии в ранних зародышах серотониновых рецепторов 2 типа были получены на нематоде *Caenorhabditis elegans* [61]. Впоследствии такие исследования были проведены на различных видах. На ранних стадиях развития зародышей морских ежей обнаружена экспрессия серотонинового рецептора 2-го типа [47] и дофаминовых рецепторов [67, 80]. Кроме того, компоненты системы везикулярного транспорта — синтаксин, *VAMP* и *rab3* присутствуют в ходе всего развития морских ежей *P. lividus* и *Lyttechinus variegatus*, причем при оплодотворении яйцеклеток эти белки экспрессируются в поверхностной мембране, а затем в плоскости деления дробящегося зародыша [49].

На шпорцевых лягушках *Xenopus tropicalis* и *X. laevis* исследования экспрессии мРНК компонентов трансмиссивного процесса, имевшие исчерпывающий характер, показали, что в период делений дробления существенным образом экспрессируются мРНК рецепторов *htr1e*, *htr2c*, *htr5a* и *htr7*, причем паттерн их экспрессии у этих двух близкородственных видов не всегда совпадает [79, 100]. Также в этот период экспрессируются ферменты синтеза и деградации серотонина, транспортеры *SERT* и *VMAT*. Несомненно, когда речь идет об экспрессии мРНК, невозможно утверждать, что экспрессируются и соответствующие белки, однако профиль экспрессии, например, мРНК *htr1e*-рецептора — максимальный при оплодотворении и затем снижающийся — делают экспрессию белка в высшей степени вероятной.

Наряду с компонентами серотонергического механизма в раннем развитии шпорцевых лягушек экспрессируется существенное количество мРНК дофаминового рецептора, β -адренорецепторов, мускаринового и никотинового АХ-рецепторов, рецептора ГАМК, гистамина и глутамата [65; 100]. Кроме того, в этот период экспрессируется также весь набор компонентов *SNARE*-комплекса: синаптотагмин, синаптобrevин, синтаксин, комплексин, *SNAP-25* и *rab5* [100].

Исследования серотониновых рецепторов в развитии перепела показали, что из девяти типов рецепторов к этому трансмиссиверу экспрессируются 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{2В}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ_{5А}, 5-НТ₆ и 5-НТ в ооцитах на ранних стадиях развития, за исключением 5-НТ₃ [90].

Многочисленные данные об экспрессии компонентов трансмиссивных механизмов получены в последние десятилетия на зародышах млекопитающих, в первую очередь мышей. Первые данные

в этой области были получены словацкими исследователями — показана экспрессия мРНК 5-НТ_{1D}-рецептора в ооцитах, зиготах, зародышах в период делений дробления, на стадиях морулы и бластоцисты [63, 94]. Также с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) показана экспрессия мРНК серотониновых рецепторов *htr1a*, *htr1d*, *htr2a*, *htr2b* и *htr6* в дробящихся эмбрионах мыши. Кроме того, в ооцитах, дробящихся эмбрионах и бластоцистах экспрессируются фермент деградации трансмиссиверов моноаминоксидаза, транспортеры *vmat2* и *sert*. Везикулярный транспортер *vmat1* экспрессируется в доимплантационных эмбрионах, но отсутствует в ооцитах. Фермент синтеза *tph2* и рецепторы *htr3a* и *htr7* экспрессируются только в ооцитах. Экспрессия фермента синтеза серотонина *ddc* выявляется только на стадии бластоцисты [15]. Экспрессия рецепторного белка показана для 5-НТ₇-рецептора [26].

Наряду с серотонергическим механизмом в раннем эмбриогенезе мыши экспрессируются и компоненты катехоламинергических систем. ОТ-ПЦР мРНК дофаминовых рецепторов в доимплантационном периоде развития зародыша мыши показала, что транскрипты D_3 -рецептора присутствуют на всех исследованных стадиях (ооциты, 4-клеточные зародыши, 8–16-клеточные зародыши, бластоцисты). Транскрипты D_1 - и D_4 -рецепторов не обнаруживались в ооцитах, но присутствовали в доимплантационных зародышах. Транскрипты D_2 -рецепторов обнаружены на всех исследованных стадиях, кроме 4-клеточной, а транскрипты *DR5*-рецепторов обнаружены на всех исследованных стадиях, кроме 8–16-клеточных зародышей [46]. Иммуноцитохимически в ооцитах и доимплантационных зародышах мыши выявлены белки β_2 -адренорецептора [42] и α_{2C} -адренорецептора [43].

Тем же методом ОТ-ПЦР исследовали экспрессию адренорецепторов в ооцитах, морулах и бластоцистах быка и кролика. Транскрипты некоторых подтипов рецепторов (α_2 -адренорецепторы быка и α_{2A} , α_{2C} , β_1 - и β_2 -адренорецепторы кролика) обнаруживались на всех исследованных стадиях развития в доимплантационном периоде. мРНК некоторых адренорецепторов обнаруживались только в зародышах, но не в ооцитах (β -адренорецепторы быка и α_{1A} -адренорецептор кролика). Анализ профилей экспрессии адренорецепторов быка, кролика и мыши показал наличие существенных межвидовых различий и различий профилей экспрессии разных типов рецепторов в развитии. На основании этих результатов предполагается, что трансмиссиверы могут действовать в клетках ранних зародышей млекопитающих непосредственно [45].

Несомненно, следующим этапом исследований в данной области будет исчерпывающее исследование экспрессии функциональных рецепторных и транспортных белков основных регуляторных механизмов раннего развития, хотя отдельные результаты уже получены. В то же время особенный интерес эта проблема представляет в связи с возникновением нетривиальной возможности активности двух (или более) рецепторов к одному и тому же трансмиттеру, участвующих в разных процессах, реализующихся одновременно через разные сигнальные пути.

Локализация эмбриональных трансмиттерных рецепторов

Внутриклеточная локализация

Влияние лигандов нейротрансмиттерных рецепторов на клеточное деление ранних зародышей реализуется весьма необычным для классических нейрофизиологов путем. Накоплено значительное количество данных, которые свидетельствуют о внутриклеточной локализации рецепторного звена эмбрионального трансмиттерного процесса.

Первоначальные данные на этот счет были получены из сравнения гидрофильных и липофильных лигандов рецепторов. Последние, обладающие существенно большей способностью проникать через клеточную мембрану, проявили значительно большую способность блокировать клеточные деления. На дробящихся зародышах морских ежей была установлена прямая зависимость эмбриостатического эффекта лиганда от его липофильности [8; 80]. Аналогичные данные были получены на зародышах моллюска *Tritonia diomedea* [37], а на зародышах шпорцевой лягушки *X.laevis* внутриклеточная локализация рецептора была продемонстрирована прямым методом – с помощью микроинъекции лиганда β -адренорецепторов пропранолола и м-холинорецепторов – атропина, которые вызывали блокаду делений дробления, тогда как добавление этих антагонистов трансмиттеров в среду никакого эффекта не вызывало [20]. Помимо того, было показано, что микросомальная фракция зародышей *X.laevis* с высокой специфичностью связывает меченные лиганды β -адренорецепторов [23].

Локализация рецепторного звена на клеточной мембране бластомеров

Внутриклеточная локализация трансмиттерных рецепторов стала парадигмой в отношении эмбриональных функций этих веществ, однако в начале 90-х гг. XX столетия появились экспериментальные данные, заставившие допустить

и мембранную локализацию рецепторов. Толчком к этому стали эксперименты в области изучения роли трансмиттеров в эмбриональных межклеточных взаимодействиях – в них впервые на эмбриональных объектах были продемонстрированы более выраженные эффекты гидрофильных аналогов трансмиттеров по сравнению с липофильными или даже полное отсутствие эффекта последних [84]. Тогда же было показано, что зародыши морских ежей специфически связывают меченные серотонергические лиганды в условиях предельно ограничивающих их проникновение в клетку [84], а затем мембранная локализация была подтверждена в электрофизиологических экспериментах и в опытах с флуоресцентными кальциевыми зондами [86–88]. Мембранные рецепторы ацетилхолина обнаружены в ранних зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus* [55].

Мембранная локализация серотониновых рецепторов обнаружена также ооцитах морских звезд и амфибий [35].

Сигнальные пути эмбриональных трансмиттеров

Эмбриональные трансмиттеры реализуют свои эффекты через обычные сигнальные пути, как в случае мембранной локализации их рецепторов, так и при “экзотической” – внутриклеточной – локализации. На зародышах морских ежей показано, что циклические нуклеотиды оказывают выраженное защитное действие против эмбриостатических эффектов антагонистов серотонина [21], а в некоторых случаях защитное действие против антагонистов нейротрансмиттеров оказывает и повышение внутриклеточного уровня свободных ионов Ca^{2+} [20]. Показано также влияние серотонина и ацетилхолина, их агонистов и антагонистов на уровень Ca^{2+} в клетках зародышей морских ежей *Lytechinus pictus* и *Paracentrotus lividus* [62, 86].

Следует отметить, что в работе по микроинъекции биологически активных веществ в бластомеры шпорцевой лягушки выявились существенные отличия между первичным и вторичными мессенджерами. Если микроинъекция цАМФ вызывала “вскипание поверхности” бластомера – формирование многочисленных выпячиваний, а ионов кальция – формирование микроборозд и концентрацию пигмента в пятна, то введение адреналина вызывало в инъецированном бластомере двухклеточного зародыша ускоренное формирование борозды дробления по сравнению с интактной сестринской клеткой [22]. Такие результаты заставили предположить, что трансмиттер, в отличие от вторичных мессенджеров, является не только более дистантным [24], но и более адресным по

сравнению со вторичными мессенджерами, взаимодействующим со специфически локализованными мишенями в области презумптивной борозды дробления [22] (рис. 2).

Эффективная дистанция ионов кальция составляет около 2–3 мкм [24], а циклических нуклеотидов – около 30 мкм, что существенно меньше диаметра эмбриональных клеток на ранних этапах развития. В то же время трансмиттеры имеют эффективную дистанцию в сотни микрон или в метры – как у серотонина или адреналина. Рецепторные структуры к вторичным мессенджерам многочисленны и распространены в клетке практически повсеместно, тогда как трансмиттерные рецепторы могут быть локализованы в достаточно ограниченной области презумптивной борозды дробления.

Неклассические функции трансмиттеров

Регуляция делений дробления

Наиболее очевидной и обнаруженной одной из первых специфической чертой эмбриональных трансмиттеров являются их неклассические функции, реализующиеся задолго до формирования нервной системы или у животных, где она не обрывается никогда.

Собственно, момент, инициирующий развитие – оплодотворение – осуществляется при участии холинергической системы [31, 55, 56; 82]. Предполагается [27], что сложная система взаимодействий автономных холинергических механизмов сперматозоида и яйцеклетки в ходе оплодотворения вызывает активацию сперматозоида, его слияние с яйцеклеткой и взаимодействие ацетилхолина (АХ) с мускариновым АХ-рецептором, активирующим инозитол-трифосфатный сигнальный путь [см. 57]. Возникающее в результате повышение внутриклеточного уровня свободных ионов кальция образует, в свою очередь, часть двойного ионного сигнала, запускающего клеточный цикл [41, 70, 97].

С оплодотворением у зародышей морского ежа сопряжен и пик концентрации серотониноподобного вещества, который затем повторяется в периоды делений дробления [7]. Существенно, что и чувствительность ранних эмбрионов морских ежей к антагонистам нейротрансмиттеров особенно выражена в течение относительно короткого периода в начале каждого клеточного цикла [1], аналогичные наблюдения были сделаны и при воздействии β-адренолитика на раннее развитие эмбрионов шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* [20].

Именно на стадии делений дробления были получены основные данные о роли трансмиттеров

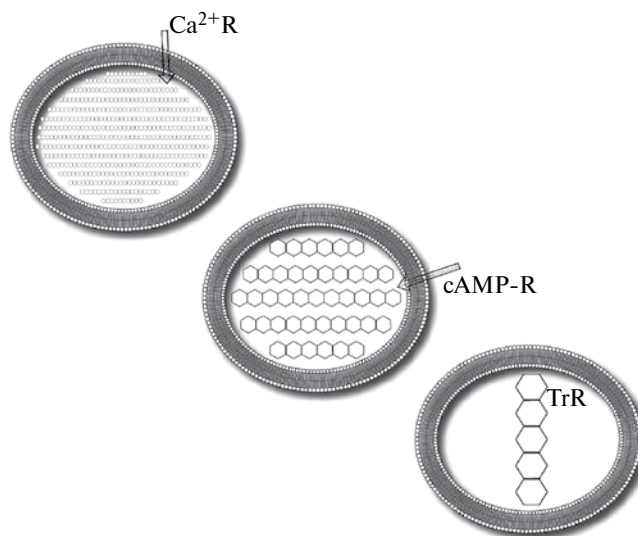


Рис. 2. Сравнительная эффективная дистанция мессенджеров и локализация рецептивных структур.

в эмбриональном развитии. Антагонисты серотонергических, холинэргических и адренергических рецепторов ингибируют или блокируют деления дробления зародышей иглокожих, амфибий и млекопитающих, а соответствующие агонисты или сами трансмиттеры уменьшают, предупреждают или полностью устраняют цитостатические эффекты антагонистов [1, 11, 20, 22, 37]. В раннем развитии мышцы эффекты серотонергических веществ, вероятно, опосредованы 5-НТ_{1D}-рецепторами, которые экспрессируются в раннем развитии [63, 94].

Приведенные данные указывают на специфичность эффектов нейрофармакологических препаратов на темп и характер делений дробления и являются доказательством наличия в ранних зародышах функциональных донервных трансмиттерных систем. Способность антагонистов трансмиттеров влиять на темп делений дробления позволяет допустить связь трансмиттерного механизма с т.н. “основными часами” клеточного цикла, которые с момента оплодотворения реализуют циклическую программу.

Наряду с регуляцией запуска клеточного цикла, трансмиттеры оказывают влияние на состояние эмбрионального цитоскелета. На зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus* антагонисты адренорецепторов, такие как пропранолол и альprenолол вызывали блокаду делений дробления, сопровождавшуюся увеличением жесткости цитокортекса, тогда как антагонисты серотониновых рецепторов, в частности, ципрогептадин, также вызывали блокаду делений, однако сопровождавшуюся уменьшением жесткости цитокортекса [9]. Вероятнее

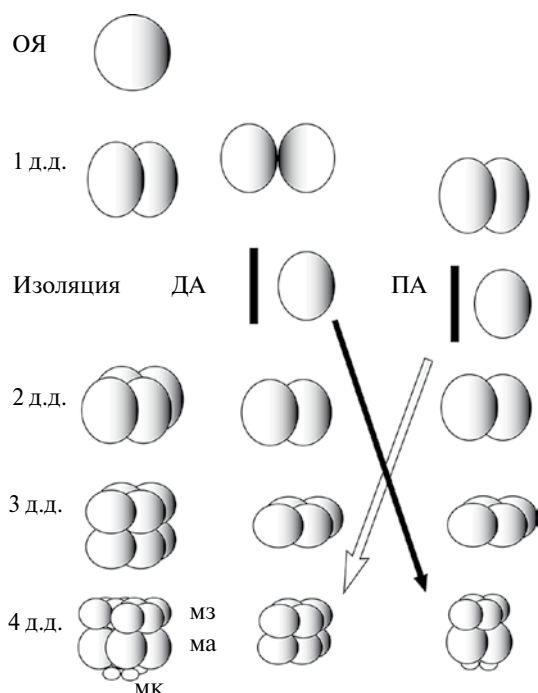


Рис. 3. Микромерная модель межбластомерных взаимодействий **ОЯ** – оплодотворенная яйцеклетка, **1–4 д.д.** – **1–4** деления дробления, **мз** – мезомеры, **ма** – макромеры, **мк** – микромеры. **Черная стрелка** обозначает способность серотонин, его агонистов и дибутирил-цАМФ менять тип дробления половинного зародыша с “целого” на “частичный”, а **белая стрелка** – способность антагонистов серотонина менять тип дробления половинного зародыша с “частичного” на “целый”.

всего, это обусловлено разными эффектами нейротрансмиттеров на актиновый цитоскелет [89]. Вместе с тем, нами показано, что антагонисты серотониновых и дофаминовых рецепторов вызывают деструкцию клеточного тубулина различного типа (Шмуkler, Никишин, в печати).

Эффекты гистамина, катехоламинов и серотонина на доимплантационное развитие млекопитающих рассмотрены в миниобзоре [44] и сводятся, в основном, к изменению скорости развития и изменению числа клеток в ранних зародышах.

Межбластомерные взаимодействия

Первые сведения о возможном участии нейротрансмиттеров в межбластомерных взаимодействиях были получены на интактных зародышах плоского морского ежа *Scaphechinus mirabilis*. Внесение антагонистов серотониновых рецепторов в период формирования борозд деления дробления приводило к функциональной изоляции бластомеров и последующему образованию на стадии ранней бластулы двойниковых зародышей [5]. Существенно, что такой эффект достигался при

введении липофильных антагонистов до завершения адгезии бластомеров после деления и выражался именно в подавлении адгезии бластомеров.

Такое действие антагонистов трансммиттеров было демонстративно, однако трудно поддавалось количественной оценке из-за разнородности эффектов. Позднее была разработана так называемая “микромерная модель” межбластомерных взаимодействий [19], которая основывалась на зависимости типа дробления половинных зародышей морских ежей от момента их изоляции из интактного зародыша. Половинные зародыши, изолированные до адгезии бластомеров, преимущественно формировали на 4-м делении дробления 8 равных бластомеров, тогда как изолированные после адгезии образовывали паттерн дробления, соответствующий половинному набору бластомеров интактного зародыша: 4 мезомера, 2 макро- и 2 микромера (рис. 3). Очевидно, что причиной перехода развития бластомера от типа дробления, соответствующего целому зародышу, на тип дробления, соответствующий половине целого (то есть ограничения тотипотентности бластомера) состоит в межбластомерных взаимодействиях, реализующихся в период сближения бластомеров в ходе их взаимной адгезии.

В ходе проверки гипотезы о том, что такое взаимодействие может представлять собой обмен химическими сигналами, на “микромерной модели” было показано, что серотонин, его агонисты, а также дибутирил-цАМФ способны увеличивать число половинных зародышей, развивающихся по “частичному” типу, т.е. имитировать межбластомерный сигнал, ограничивающий тотипотентность, тогда как антагонисты серотонина и блокатор обратного захвата серотонина мелипрамин, напротив, увеличивать число половинных зародышей, имеющих тип дробления, характерный для целого зародыша морского ежа [18, 84, 87].

Совокупность этих результатов с данными о повышенной концентрации серотонина в контактной области бластомеров [53, 54, 75] и об активности аденилатциклазы [16], а также еще одна специфическая черта эмбриональных трансммиттерных механизмов – транспорт трансммиттера во внешнюю среду как средство его инактивации в связи со слабостью ферментативной системы их деградации [1], стала основой для развития концепции протосинапса.

Протосинапс – это двухсторонне-симметричная структуры, образуемая делящимися бластомерами зародыша, в которой каждая из клеток является одновременно “пресинаптической”, т.е. источником межклеточного трансммиттера

(предположительно – серотонина или его аналога), “постсинаптической” – несущей на плазматической мембране соответствующие трансмиссивные рецепторы, а также, наряду с образываемыми в ходе деления адгезивными контактами – пассивным препятствием для утечки трансмиссивтера во внешнюю среду, обеспечивая его повышенную концентрацию в контактной области [84; 87] (рис. 4). Таким образом, вероятность взаимодействия медиатора с соответствующими рецепторами в контактной области выше, чем на свободной поверхности бластомеров, где диффузия медиатора не встречает препятствия, а это, в свою очередь, может обеспечивать асимметризацию клеток, определяющую положение веретена следующего деления и, соответственно, тип дробления зародыша. Протосинапс может представлять собой, с одной стороны, отражение первичного механизма межклеточных взаимодействий в эволюции, а с другой – субстрат развития собственно синаптических механизмов дефинитивного организма.

В электрофизиологических экспериментах при фиксации потенциала бластомеров зародышей морского ежа *P. lividus* в конфигурации whole-cell показано, что агонисты серотониновых рецепторов вызывают входящие токи, наиболее выраженные в период формирования борозды 1-го деления дробления [88]. Позже было установлено, что микроапликация

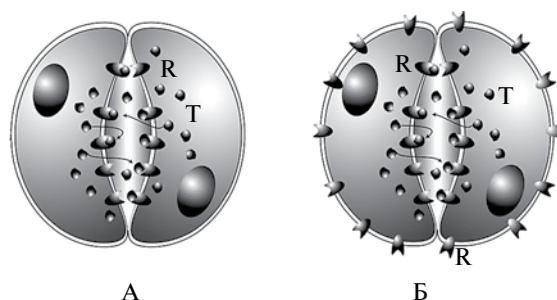


Рис. 4. Протосинапс. Взаимодействие на стадии двух бластомеров. R – рецептор, T – трансмиссивтер. А – вариант распределения рецепторов по всей поверхности бластомеров, Б – вариант распределения рецепторов только в межбластомерной щели [87].

агонистов – 5-НТQ и квиапина в область межбластомерного контакта до ее замыкания вследствие адгезии после деления вызывает входящие токи большей амплитуды и с более коротким латентным периодом, чем микроапликация на свободную поверхность бластомера [87]. Таким образом, вариант, при котором трансмиссивтерные рецепторы сосредоточены в области межбластомерного контакта, представляется существенно более вероятным, чем распределение рецепторов по всей поверхности бластомера.

Таким образом, как и регуляция цитокинеза зародышей, трансмиссивтерные межбластомерные



Рис. 5. Функции трансмиссивтеров в онтогенезе. Буквы в скобках означают: o – локализацию соответствующих рецепторов на поверхностной мембране клеток, i – внутриклеточную локализацию

взаимодействия представляет собой сложную систему, включающую механизм активной адгезии blastomeres, регулируемый внутриклеточно локализованными рецепторами, и собственно прямой обмен транзиттерными сигналами, опосредованный мембранными рецепторами.

Функции транзиттеров на более поздних стадиях онтогенеза

Важной функцией, возникающей на достаточно ранней стадии развития, является эмбриональная ресничная моторика. Первые данные о роли серотонина в формировании *de novo* и регенерации ресничного аппарата личинок морских ежей были получены еще в 70-е гг. XX столетия [17], а затем интенсивные исследования в этом направлении были предприняты японскими авторами. Показано, что активность ресничных эпюлет личинок регулируется целым набором транзиттеров: дофамином, серотонином и ГАМК и соответствующими рецепторами [66–69].

Установлено, главным образом на зародышах морских ежей, что клеточные движения в ходе гастрюляции и на постгастрюляционных стадиях регулируются АХ и биогенными моноаминами [13, 55, 60]. Специфические антагонисты серотонина и ацетилхолина действуют как ингибиторы или блокаторы морфогенетических клеточных движений во время различных фаз гастрюляции. В ходе гастрюляции и ранних постгастрюляционных стадиях компоненты серотонергической системы связаны с клетками первичной кишки, мезенхимой и апикальной эктодермой и локализованы как внутриклеточно, так и на клеточной мембране [1, 38, 60, 66].

Участие транзиттеров в процессе гастрюляции показано также в эмбриогенезе *Drosophila* [48], амфибий [14; 91] и птиц [71].

Далее в развитии серотонин принимает участие в регуляции морфогенеза [см. 36]. 5-НТ действует как важный сигнал дифференцировки и роста, который играет ключевую роль в развитии нервной системы [51, 58, 73], так же как ненервных тканей [77]. Эти функции также реализуются через те же самые рецепторы и вторичные мессенджеры, что и нервной передаче [72], но в развивающихся тканях, включая ЦНС [83; 99, 59], кишечник, сердце и кранио-фациальную область [40, 76–78, 95]. Таким образом, и на этих более поздних стадиях развития транзиттеры участвуют в целом ряде регуляций роста, трофики и морфогенеза.

Непрерывность участия транзиттеров в онтогенезе, включающая ряд параллельно

и последовательно реализующихся процессов, завершается регуляцией ряда вегетативных функций во взрослом организме и, наконец, собственно синнаптической функцией, давшей название транзиттерам, но лишь завершающей длительный процесс смены функций этих веществ в онтогенезе (Рис. 5). И даже не завершающей, поскольку эти вещества замечены еще и в процессах онкогенеза [см., напр., 50, 81, 98], которые мы оставим за пределами рассмотрения данной работы.

Благодарность. Выполнено в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН, № 0108-2018-0003.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бузников Г.А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. 1967. Москва, Наука. 265 с.
2. Бузников Г.А. Транзиттеры в раннем эмбриогенезе: новые данные. // Онтогенез. 1989. Т. 20. С. 427–435.
3. Бузников Г.А., Манухин Б.Н. Серотониноподобное вещество в эмбриогенезе некоторых брюхоногих моллюсков // Ж. общ. Биол. 1961. Т. 22. № 3. С. 223–229.
4. Бузников Г.А., Чудакова И.В. Серотонин у развивающихся эмбрионов морского ежа *Strongylocentrotus dröbachiensis* // Докл. АН СССР. 1963. Т. 52. № 4. С. 1014–1016.
5. Бузников Г.А., Шмуклер Ю.Б. Влияние препаратов-антимедиаторов на межклеточные связи у ранних зародышей морских ежей // Онтогенез. 1978. Т. 9. № 2. С. 173–178.
6. Бузников Г.А., Безуглов В.В. 5-Гидрокситриптамыды и 3-гидрокситирамиды полиеновых жирных кислот в изучении донервных функций биогенных моноаминов // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 86. С. 1093–1108.
7. Бузников Г.А., Манухин Б.Н., Сахарова А.В., Маркова Л.Н. Изменения концентрации серотонина в дробящихся яйцеклетках морских ежей (флуориметрическое и гистохимическое определение) // Онтогенез. 1972. Т. 3. № 3. С. 319–323.
8. Бузников Г.А., Кабанкин А.С., Колбанов В.М., Ландау М.А., Ароян А.А., Овсепян Т.Р., Теплиц Н.А. О корреляции между эмбриотоксической активностью и липофильностью алкоксібенилалкиламинов // Хим.-фарм. ж. 1976. Т. 10. № 2. С. 23–27.
9. Григорьев Н.Г. Кортикальный слой цитоплазмы – возможное место действия донервных транзиттеров // Ж. эвол. биохим. физиол. 1988. Т. 24. № 5. С. 625–629.
10. Майорова Т.Д., Косевич И.А., Мелехова О.П. Некоторые особенности эмбрионального развития и метаморфоза *Aurelia aurita* (Cnidaria, Scyphozoa) // Онтогенез. 2012. Т. 43. № 5. С. 333–349.

11. Маркова Л.Н., Садыкова К.А., Сахарова Н.Ю. Эффект антагонистов биогенных моноаминов на развитие доимплантационных зародышей мышей *in vitro* // Ж. эвол. биохим. физиол. 1990. Т. 26. С. 726–732.
12. Маркова Л.Н., Остроумова Т.В., Акимов М.Г., Безуглов В.В. N-арахидоноил дофамин – возможный регулятор скорости закладки шупалец у пресноводной гидры при регенерации // Онтогенез. 2008. Т. 39. № 1. С. 66–71.
13. Мартынова Л.Е. Гастрюляция у морского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis* в норме и при обработке различными веществами // Онтогенез. 1981. Т. 12. С. 310–315.
14. Мартынова Л.Е., Белоусов Л.В. Влияние нейрофармакологических препаратов и колхицина на морфогенетические процессы в эмбриональных клетках амфибий // Онтогенез. 1978. Т. 9. № 4. С. 382–389.
15. Никишин Д.А., Храмова Ю.В., Багаева Т.С., Семёнова М.Л., Шмуклер Ю.Б. Экспрессия компонентов серотонинергической системы в оогенезе и доимплантационном развитии мыши // Онтогенез. 2018. Т. 49. № 4. С. 208–216.
16. Ростомян М.А., Абрамян К.С., Бузников Г.А., Гусарева Э.В. Электронно-цитохимическое выявление аденилатциклазы у ранних эмбрионов морского ежа // Цитология. 1985. Т. 27. С. 877–881.
17. Шмуклер Ю.Б. Действие химических аналогов серотонина на формирование и функционирование ресничного аппарата зародышей морских ежей // Тез. II Всесоюз. конф. “Физиология и биохимия медиаторных процессов”, 1976. М. С. 149.
18. Шмуклер Ю.Б. Межклеточные взаимодействия у ранних зародышей морских ежей. III. Влияние нейрофармакологических препаратов на тип дробления половинных зародышей *Scaphechinus mirabilis* // Онтогенез. 1981. Т. 12. № 4. С. 404–409.
19. Шмуклер Ю.Б., Чайлахян Л.М., Смолянинов В.В., Блюх Ж.Л., Карпович А.Л., Гусарева Э.В., Найдено Т.Х., Хашаев З.Х.-М., Медведева Т.Д. Межклеточные взаимодействия у ранних зародышей морских ежей. II. Датированное механическое разделение бластомеров // Онтогенез. 1981. Т. 12. № 4. С. 398–403.
20. Шмуклер Ю.Б., Григорьев Н.Г., Бузников Г.А., Турнаев Т.М. Специфическое торможение делений дробления у *Xenopus laevis* при микроинъекции пропранолола // Докл. АН СССР. 1984а. Т. 274. № 4. С. 994–997.
21. Шмуклер Ю.Б., Бузников Г.А., Григорьев Н.Г., Мальченко Л.А. Влияние циклических нуклеотидов на чувствительность ранних зародышей морских ежей к цитотоксическим нейрофармакологическим препаратам // Бюлл. эксп. биол. мед. 1984б. Т. 97. № 3. С. 354–355.
22. Шмуклер Ю.Б., Григорьев Н.Г., Мартынова Л.Е. Изменения клеточной поверхности бластомеров *Xenopus laevis* при микроинъекции цАМФ и ионов кальция // Докл. АН СССР. 1987. Т. 294. № 2. С. 507–510.
23. Шмуклер Ю.Б., Григорьев Н.Г., Московкин Г.Н. Адренорецептивные структуры в ранних зародышах шпорцевой лягушки (*Xenopus laevis*) // Ж. эвол. биохим. физиол. 1988. Т. 24. № 5. С. 621–624.
24. Allbritton N.L., Meyer T., Stryer L. Range of messenger action of calcium ion and inositol 1,4,5 – triphosphate // Science. 1992. V. 258. P. 1812–1815.
25. Amireault, P., Dubé, F. Serotonin and its antidepressant-sensitive transport in mouse cumulus–oocyte complexes and early embryos // Biology of Reproduction. 2005a. V. 73 (2). P. 358–365.
26. Amireault P., Dubé F. Intracellular cAMP and Calcium Signaling by Serotonin in Mouse Cumulus-Oocyte Complexes // Mol. Pharmacol. 2005b. V. 68. P. 1678–1687.
27. Angelini C, Baccetti B, Piomboni P, Trombino S, Aluigi MG, Stringara S, Gallus L, Falugi C. Acetylcholine synthesis and possible functions during sea urchin development // Eur. J. Histochem. 2004. V. 48(3). P. 235–243.
28. Basu B., Desai R., Balaji J., Chaerkady R., Sriram V., Maiti S. and Panicker M.M. Serotonin in pre-implantation mouse embryos is localized to the mitochondria and can modulate mitochondrial potential // Reproduction. 2008. V. 135. P. 657–669.
29. Bisogno T., Melck D., De Petrocellis L., Bobrov M. Yu., Gretskaya N.M., Bezuglov V.V., Sitachitta N., Gerwick W.H., Di Marzo V. Arachidonoylserotonin and other novel inhibitors of fatty acid amide hydrolase // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. V. 248(3). P. 515–22.
30. Blum J.J. Biogenic amines and metabolic control in *Tetrahyena*. In: *Biogenic amines as physiological regulators*. Blum J.J. pp. 95–118. 1970. New Jersey, Prentice-Hall, Inc.
31. Bray C., Son J.-H., and Meizel S. A Nicotinic Acetylcholine Receptor Is Involved in the Acrosome Reaction of Human Sperm Initiated by Recombinant Human ZP3 // Biology of Reproduction. 2002. V. 67. P. 782–788.
32. Brown K.M., Anitole K.G. Serotonin in early embryogenesis // Trends Comp. Biochem. Physiol. 1993. V. 1. P. 281–288.
33. Buznikov G.A. Neurotransmitters in embryogenesis. 1990. Chur, Academic Press. 526 p.
34. Buznikov G.A., Chudakova I.V., Zvezdina N.D. The role of neurohumors in early embryogenesis. I. Serotonin content of developing embryos of sea urchin and loach // J. Embryol. Exp. Morph. 1964. V. 12(3). P. 563–573.
35. Buznikov G.A., Nikitina L.A., Galanov A. Yu., Malchenko L.A., Trubnikova O.B. The control of oocyte maturation in the starfish and amphibians by serotonin and its antagonists // Int. J. Dev. Biol. 1993. V. 37. P. 363–364.

36. *Buznikov G.A., Shmukler Yu.B., Lauder J.M.* From oocyte to neuron: do neurotransmitters function in the same way throughout development? // *Cell. Molec. Neurobiol.* 1996. V. 16(5). P. 532–559.
37. *Buznikov G.A., Nikitina L.A., Voronezhskaya E.E., Bezuglov V.V., Dennis Willows A.O., Nezlin L.P.* Localization of serotonin and its possible role in early embryos of *Tritonia diomedea* (Mollusca: Nudibranchia) // *Cell Tissue Res.* 2003. V. 311(2). P. 259–66.
38. *Buznikov G.A., Nikitina L.A., Bezuglov V.V., Francisco M.E., Boysen G., Obispo-Peak I.N., Peterson R.E., Weiss E.R., Schuel H., Temple B.R., Morrow A.L., Lauder J.M.* A putative ‘pre-nervous’ endocannabinoid system in early echinoderm development // *Dev. Neurosci.* 2010. V. 32(1). P. 1–18.
39. *Candiani S., Augello A., Oliveri D., Passalacqua M., Pennati R., De Bernardi F. & Pestarino M.* Immunocytochemical localization of serotonin in embryos, larvae and adults of the lancelet, *Branchiostoma floridae* // *Histochem. J.* 2001. V. 33. P. 413–420.
40. *Choi D.S., Colas J.F., Kellermann O., Loric S., Launay J.M., Rosay P., Maroteaux L.* The mouse 5-HT_{2B} receptor: possible involvement in trophic functions of serotonin // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-Grand)*. 1994. V. 40. P. 403–411.
41. *Ciapa B., Borg B., and Whitaker M.* Polyphosphoinositide metabolism during the fertilization wave in sea urchin eggs // *Development*. 1992. V. 115(1). P. 187–195.
42. *Čikoš Š., Veselá J., Il'ková G., Reháč P., Czikková S., Koppel J.* Expression of β -adrenergic receptors in mouse oocytes and preimplantation embryos // *Mol. Reprod. Dev.* 2005. V. 71. P. 145–153.
43. *Čikoš Š., Reháč P., Czikková S., Veselá J., Koppel J.* Expression of adrenergic receptors in mouse preimplantation embryos and ovulated oocytes // *Reproduction*. 2007. V. 133. P. 1139–1147.
44. *Čikoš Š., Fabian D., Makarevich A.V., Chrenek P., and Koppel J.* Biogenic monoamines in preimplantation development // *Human Reproduction*. 2011. V. 26. No. 9. P. 2296–2305.
45. *Čikoš Š., Czikková S., Chrenek P., Makarevich A.V., Burkuš J., Janštová Ž., Fabian D. and Koppel J.* Expression of Adrenergic Receptors in Bovine and Rabbit Oocytes and Preimplantation Embryos // *Reprod. Dom. Anim.* 2014. V. 49. P. 92–100.
46. *Čikoš Š., Fabian D., Burkuš J., Janštová Ž. & Koppel J.* Expression of dopamine and adrenergic receptors in mouse embryonic stem cells and preimplantation embryos // *Biologia*. 2015. V. 70. No 9. P. 1263–1271.
47. *Coffman J.A., Robertson A.J., Clifton S., Pape D., Hillier L., Martin J., Wylie T., Dante M., Meyer R., Theising B., Bowers Y., Gibbons M., Ronko I., Tsagareishvili R., Ritter E., Kennedy S., Wilson R.* TR: O61232 O61232 SEROTONIN RECEPTOR5-HT₂. 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucest/CX685095.1>.
48. *Colas J.F., Launay J.M., Vonesch J.L., Hickel P., Maroteaux L.* Serotonin synchronises convergent extension of ectoderm with morphogenetic gastrulation movements in *Drosophila* // *Mechanisms Dev.* 1999. V. 87. P. 77–91.
49. *Conner S.D. and Wessel G.M.* Syntaxin, VAMP, and Rab3 are Selectively Expressed During Sea Urchin Embryogenesis // *Molec. Reprod. Development*. 2001. V. 58. P. 22–29.
50. *Corvino A., Fiorino F., Severino B., Saccone I., Frecentese F., Perissutti E., Di Vaio P., Santagada V., Caliendo G., Magli E.* The Role of 5-HT_{1A} Receptor in the Cancer as a New Opportunity in Medicinal Chemistry // *Curr Med Chem*. 2018. doi: 10.2174/092986732566180209141650. Epub ahead of print.
51. *Di Pino G., Moessner R., Lesch K.P., Lauder J.M., Persico A.M.* Roles for serotonin in neurodevelopment: more than just neural transmission // *Curr Neuropharmacol*. 2004. V. 2. P. 403–417.
52. *Dubé F., Amireault P.* Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos // *Life Sciences*. 2007. V. 81. P. 1627–1637.
53. *Emanuelsson H.* Localization of serotonin in cleavage embryos of *Ophryotrocha labronica* La Greca and Bacchi // *Wilh. Roux' Arch.* 1974. V. 175. No 4. P. 253–271.
54. *Emanuelsson H.* Autoradiographic localization in polychaete embryos of tritiated mesulergine, a selective antagonist of serotonin receptors that inhibits early polychaete development // *Int. J. Dev. Biol.* 1992. V. 36. P. 293–302.
55. *Falugi C.* Localization and possible role of molecules associated with the cholinergic system during “non-nervous” developmental events // *Eur. J. Histochem.* 1993. V. 37. P. 287–294.
56. *Falugi C., Aluigi M.G.* Early appearance and possible functions of non-neuromuscular cholinesterase activities // *Front. Mol. Neurosci.* 2012. V. 5, 54.
57. *Felder C.C.* Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors // *FASEB J.* 1998. V. 9. P. 619–625.
58. *Fiorica-Howells E., Maroteaux L., Gershon M.D.* Serotonin and the 5-HT_{2B} receptor in the development of enteric neurons // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 294–305.
59. *Gross C., Zhuang X., Stark K., Ramboz S., Oosting R., Kirby L., Santarelli L., Beck S., Hen R.* Serotonin_{1A} receptor acts during development to establish normal anxietylike behaviour in the adult // *Nature*. 2002. V. 416. P. 396–400.
60. *Gustafson T., Toneby M.* On the role of serotonin and acetylcholine in sea urchin morphogenesis // *Exptl Cell Res.* 1970. V. 62. No 1. P. 102–117.
61. *Hamdan F.F., Ungrin M.D., Abramovitz M., Ribeiro P.* Characterization of a novel serotonin receptor from *Caenorhabditis elegans*: cloning and expression of two

- splice variants // *J. Neurochem.* 1999. V. 72. No 4. P. 1372–1383.
62. *Harrison P.K., Falugi C., Angelini C., Whitaker M.J.* Muscarinic signalling affects intracellular calcium concentration during the first cell cycle of sea urchin embryos // *Cell Calcium.* 2002. V. 31. No 6. P. 289–297.
 63. *Il'kova, G., Rehak, P., Vesela, J., Čikoš, Š., Fabian, D., Czikkova, S., Koppel, J.* Serotonin localization and its functional significance during mouse preimplantation embryo development // *Zygote.* 2004. V. 12. No 3. P. 205–213.
 64. *Janakidevi K., Dewey V.C., Kidder G.W.* Serotonin in Protozoa // *Arch. Biochem. Biophys.* 1966. V. 113. No 3. P. 758–759.
 65. *Kaeser G.E., Rabe B.A., Saha M.S.* Cloning and characterization of GABAA subunits and GABAB subunits in *Xenopus laevis* during development // *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists.* 2011. V. 240. No. 4. P. 862–873.
 66. *Katow H., Yaguchi S., Kiyomoto M., Washio M.* 5-HT receptor cell is a new member of secondary mesenchyme descendants and forms major blastocoelar network in sea urchin larvae // *Mech Dev.* 2004. V. 121. P. 325–337.
 67. *Katow H., Suyemitsu T., Ooka S., Yaguchi J., Jin-nai T., Kuwahara I., Katow T., Yaguchi S., Abe H.* Development of a dopaminergic system in sea urchin embryos and larvae // *J. Exp. Biol.* 2010. V. 213. P. 2808–2819.
 68. *Katow H., Abe K., Katow T., Zamani A., Abe H.* Development of the GABA-ergic signaling system and its role in larval swimming in the sea urchin // *J. Exp. Biol.* 2013. V. 216. P. 1704–1716.
 69. *Katow H., Katow T., Yoshida H., Kiyomoto M. and Uemura I.* Immunohistochemical and ultrastructural properties of the larval ciliary band associated strand in the sea urchin *Hemicentrotus pulcherrimus* // *Frontiers in Zoology.* 2016. V. 13:27.
 70. *Kubota H.Y., Yoshimoto Y., Hiramoto Y.* Oscillation of intracellular free calcium in cleaving and cleavage-arrested embryos of *Xenopus laevis* // *Dev. Biol.* 1993. V. 160. P. 512–518.
 71. *Laasberg T.* Ca²⁺-mobilizing receptors of gastrulating chick embryo // *Comp. Biochem. Physiol.* 1990. V. 97C. P. 9–12.
 72. *Lauder J.M.* Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers // *Trends Neurosci.* 1993. V. 16. P. 233–240.
 73. *Lauder J.M., Krebs H.* Serotonin as a differentiation signal in early neurogenesis // *Dev. Neurosci.* 1978. V. 1. P. 15–30.
 74. *Lentz T.L.* Histochemical Localization of Neurohumors in a Sponge // *J. exp. Biol.* 1966. V. 162. P. 171–180.
 75. *Markova L.N., Buznikov G.A., Kovacevic N., Rakic L., Salimova N.B., Volina E.V.* Histochemical study of biogenic monoamines in early (prenervous) and late embryos of sea urchins // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1985. V. 3. P. 493–500.
 76. *Moiseiwitsch J.* The role of serotonin and neurotransmitters during craniofacial development // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2000. V. 11. P. 230–239.
 77. *Moiseiwitsch J.R., Lambert H.W., Lauder J.M.* Roles for serotonin in non-neural embryonic development; in Kalverboer AF, Gramsbergen A (eds): *Handbook of Brain and Behavior in Human Development.* Lancaster, Kluwer Academic Publishers, 2001, pp 139–152.
 78. *Nebigil C.G., Choi D.S., Dierich A., Hickel P., Le Meur M., Messaddeq N., Launay J.M., Maroteaux L.* Serotonin 2B receptor is required for heart development // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 9508–9513.
 79. *Nikishin D.A., Kremnyov S.V., Konduktorova V.V., and Shmukler Yu.B.* Expression of serotonergic system components during early *Xenopus* embryogenesis // *Int. J. Developm. Biol.* 2012. V. 56. P. 385–391.
 80. *Nikishin D.A., Milošević I., Gojković M., Rakić Lj., Bezuglov V.V. and Shmukler Yu.B.* Expression and functional activity of neurotransmitter system components in sea urchins' early development // *Zygote.* 2016. V. 24. No 2. P. 206–218.
 81. *Peverelli E., Giardino E., Treppiedi D., Meregalli M., Bellicchi M., Vaira V., Corbetta S., Verdelli C., Verrua E., Serban A.L., Locatelli M., Carrabba G., Gaudenzi G., Malchiodi E., Cassinelli L., Lania A.G., Ferrero S., Bosari S., Vitale G., Torrente Y., Spada A., Mantovani G.* Dopamine receptor type 2 (DRD2) and somatostatin receptor type 2 (SSTR2) agonists are effective in inhibiting proliferation of progenitor/stem-like cells isolated from nonfunctioning pituitary tumors // *Int J Cancer.* 2017. V. 140. No 8. P. 1870–1880.
 82. *Piomboni P., Baccetti B., Moretti E., Gambera L., Angelini C., Falugi C.* Localization of molecules related to cholinergic signaling in eggs and zygotes of the sea urchin, *Paracentrotus lividus* // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 2001. V. 33. No 1–2. P. 187–193.
 83. *Rowe S.J., Messenger N.J., and Warner A.E.* The role of noradrenaline in the differentiation of amphibian embryonic neurons // *Development.* 1993. V. 19. P. 1343–1357.
 84. *Shmukler Yu.B.* On the possibility of membrane reception of neurotransmitter in sea urchin early embryos // *Comp. Biochem. Physiol.* 1993. V. 106C(1). P. 269–273.
 85. *Shmukler Yu.B., Buznikov G.A.* Functional coupling of neurotransmitters with second messengers during cleavage divisions: facts and hypotheses // *Perspect. Dev. Neurobiol.* 1998. V. 5. P. 469–480.
 86. *Shmukler Yu.B., Buznikov G.A., Whitaker M.J.* Action of serotonin antagonists on cytoplasmic calcium level in early embryos of sea urchin *Lytechinus pictus* // *Int. J. Dev. Biol.* 1999. V. 42. No 3. P. 179–182.
 87. *Shmukler Yu.B., Silvestre F., Tosti E.* 5-HT-receptive structures are localized in the interblastomere cleft of

- Paracentrotus lividus* early embryos // *Zygote*. 2008. V. 16. No 1. P. 79–86.
88. *Shmukler Yu.B., Tosti E.* Serotonergic-induced ion currents in cleaving sea urchin embryo // *Invertebr. Reprod. Dev.* 2002. V. 42. No 1. P. 43–49.
89. *Small D.H., Wurtman R.J.* Binding of ^3H -serotonin to skeletal muscle actin // *J. Neurochem.* 1985. V. 45. P. 819–824.
90. *Stępińska U, Kuwana T, Olszańska B.* Serotonin receptors are selectively expressed in the avian germ cells and early embryos // *Zygote*. 2015. V. 23. No 3. P. 394–405.
91. *Sullivan K.G. and Levin M.* Neurotransmitter signaling pathways required for normal development in *Xenopus laevis* embryos: a pharmacological survey screen // *J. Anat.* 2016. V. 229. P. 483–502.
92. *Sullivan W.D., Sullivan C.F.* The acetylcholine content and the effect of hexamethonium bromide in this compound at the various phases of division in *Tetrahymena pyriformis* Gl. Brôteria // *Cienc. natur.* 1964. V. 33. No 1. P. 17–33.
93. *Turlejski K.* Evolutionary ancient roles of serotonin: long-lasting regulation of activity and development // *Acta Neurobiol. Exp.* 1996. V. 56. P. 619–636.
94. *Veselá J., Reháč P., Mihalik J., Czikková S., Pokorný J., Koppel J.* Expression of Serotonin Receptors in Mouse Oocytes and Preimplantation Embryos // *Physiol. Res.* 2003. V. 52. P. 223–228.
95. *Weiss E.R., Maness P., Lauder J.M.* Why do neurotransmitters act like growth factors? // *Perspect. Dev. Neurobiol.* 1998. V. 5. P. 323–335.
96. *Weyrer S., Rutzler K., Rieger R.* Serotonin in Porifera? Evidence from developing *Tedania ignis*, the Caribbean fire sponge (Demospongiae) // *Memoirs of the Queensland Museum.* 1999. V. 44. P. 659–665.
97. *Whitaker M.J., Patel R.* Calcium and cell cycle control // *Development.* 1990. V. 108. P. 525–542.
98. *Wu M., Huang J., Zhang J., Benes C., Jiao B., Ren R.* N-Arachidonoyl Dopamine Inhibits NRAS Neoplastic Transformation by Suppressing Its Plasma Membrane Translocation // *Mol. Cancer Ther.* 2017. V. 16. No 1. P. 57–67.
99. *Xu Y., Sari Y., Zhou F.C.* Selective serotonin reuptake inhibitor disrupts organization of thalamocortical somatosensory barrels during development // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2004. V. 150. P. 151–161.
100. Xenbase. 2018. <http://www.xenbase.org>.

Transmitter systems in the embryogenesis – actual state of problem

Yu. B. Shmukler, D. A. Nikishin

E-mail: yurishmukler@yahoo.com

Received May 02, 2018

The review is devoted to the functions and mechanisms participated by neurotransmitters in the early embryogenesis of various species. The specific feature of these mechanisms are described such as multiplicity of transmitters and receptors that are expressed in the individual cell also as intracellular and membrane localization of transmitter receptors. The sequence of developmental processes where transmitters take part is listed.

Key words: embryogenesis, serotonin, catecholamines, acetylcholine, cell cycle, blastomere interactions, morphogenesis, gastrulation, carcinogenesis.