

# Биология развития нервной системы.

Александрова М.А.

ИБР РАН

2017

# Тема лекции

**Происхождение нервных клеток** - *Evolution of nervous systems*

**Нейронная теория** - *Neuron doctrine*

**Гены раннего нейрогенеза** – *neural development*  
(нейральная индукция), *proneural genes*

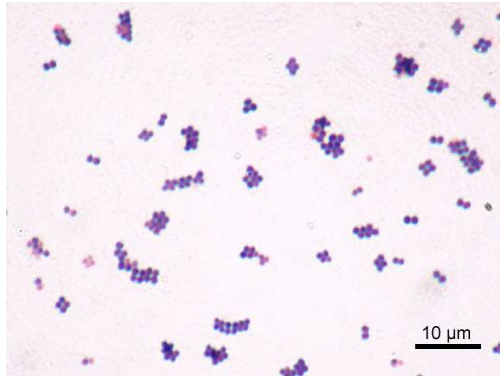
**Аксоны пионеры и регуляторы конуса роста** -  
*Pioneer neuron, pioneer axon*

**Пространственно-временной паттерн**  
**пронейральных транскрипционных факторов**

**Молекулярные механизмы развития коры мозга**  
**млекопитающих** - *Cerebral cortex; Reelin; Radial glial cell; Corticogenesis*

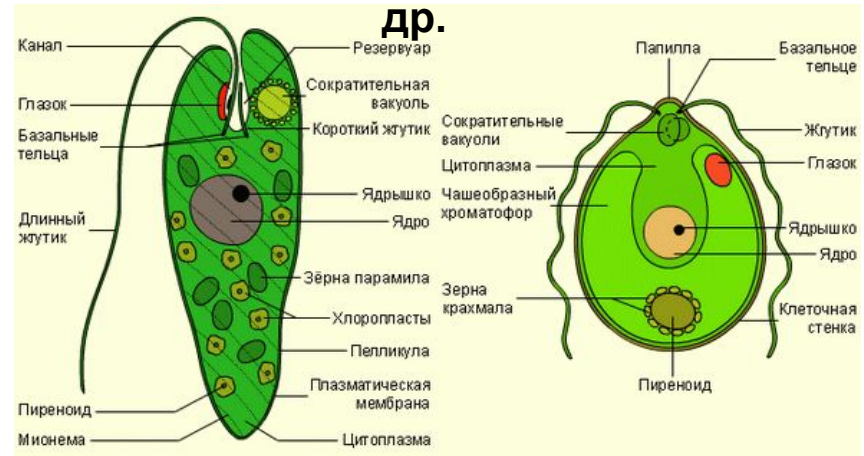
# Существование живых организмов зависит от умения общаться с внешним миром.

Прокариоты. Безъядерные - бактерии и археи (3.5 млрд)



*Staphylococcus aureus*

Эукариоты. 1,5 – 2 млрд. Одноклеточные реагируют на изменения среды посредством мембранных рецепторов, жгутиков, светочувствительных органелл и



Эукариоты. Многоклеточные. (540-620 млн лет.)

У многоклеточных клетки должны быть агрегированы, между клетками должно осуществляться разделение функций, между агрегированными клетками должны устанавливаться устойчивые специфические контакты.

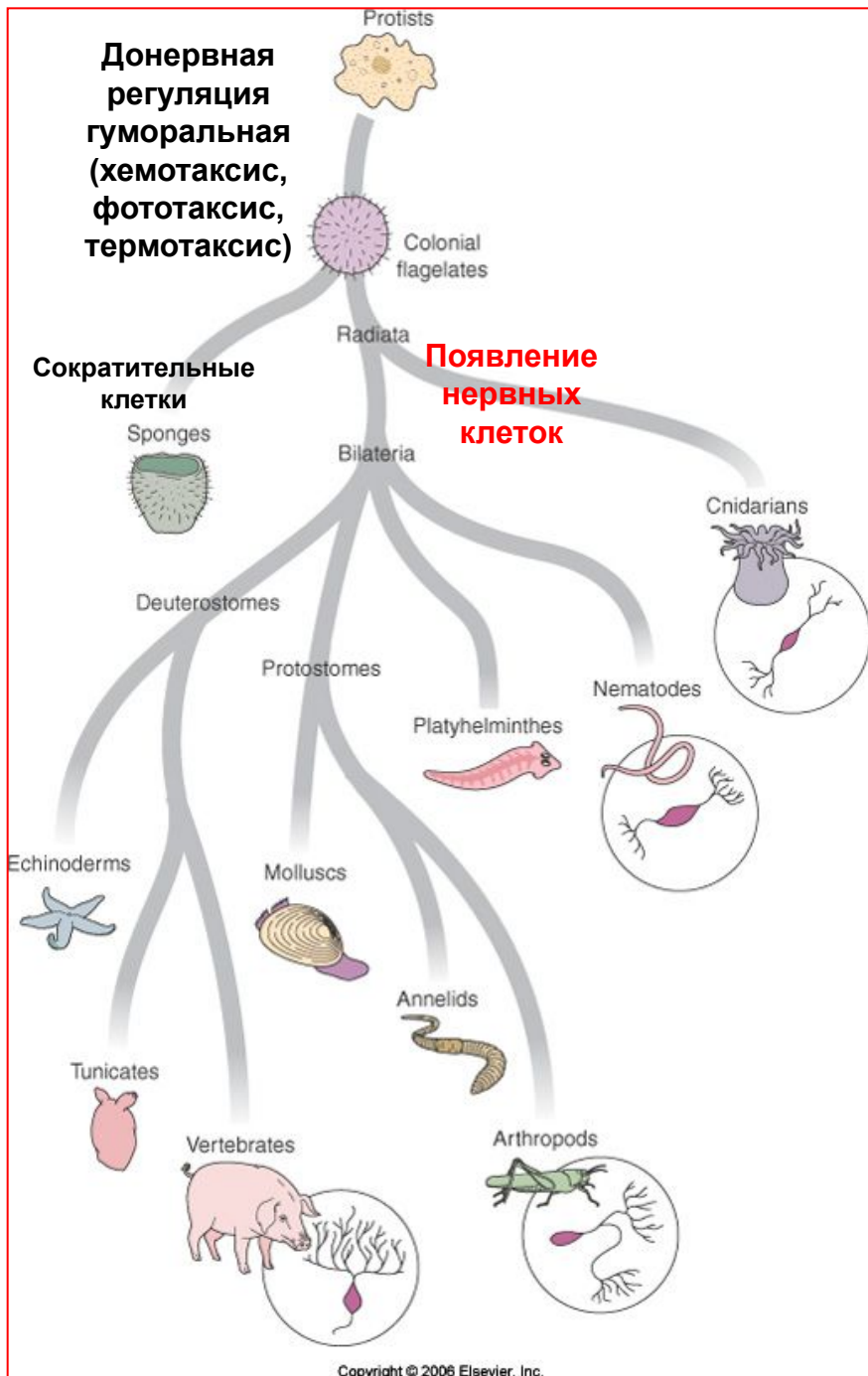
**Возникает необходимость координации между разными типами клеток. Реакция организма на изменения во внешней и внутренней среде требует специальных клеток для восприятия и клеток для реакции.**

**Появление нервных клеток в организме связано непосредственно с реактивностью на внешние раздражения, т.е. с функцией, которая в первую очередь обнаруживается в пограничных пластах, отделяющих внутреннюю среду от внешнего мира. Пограничными тканями являются эпителии, клетки которых имеют полярную дифференцировку. Первые нейроны должны были обладать этой полярностью и, вероятно, по оси полярности и пошло проведение импульса от рецепторной точки к эффектору.**

**Нервная система является основной интегрирующей системой у многоклеточных ЖИВОТНЫХ**

# Теории происхождения и эволюции нервных клеток

- **1. Теория Н. Клейненберга (1872)- нейроны возникли от единого нервно-мышечного элемента.**(Nicolaus Kleinenberg, 1842-1897, немецкий зоолог, работал с гидрой)
- **2. Теория О. и Р. Гертвигов (1878)- независимое развитие нервных и мышечных клеток.**(Richard und Oscar Hertwig, 1850-1930, немецкие биологи, изучали медузу)
- **3. Теория Паркера Г.-"The Elementary Nervous System"1919г.** (Независимое происхождение компонентов НС-эффекторы мышцы, рецепторы, центральные нейроны)
- **4. Теория Пантина К. и Пассано (Pantin, Passano 1950-60) нейроны происходят из клеток пейсмекерного типа – промиоцитов из которых затем сформировались и мышечные клетки.**
- **5. Теория Грюндфеста Г. (1959) – нейроны происходят от предковых сенсорных нейросекреторных клеток, поддержана Кларком (1956) и Д.А. Сахаровым. Секреция примитивное свойство нервных клеток, нейроны гетерогенны по нейротрансмиттерам и имеют независимое происхождение.**
- **6. Теории на основе геномики и молекулярно-генетических исследований. Имеются данные в поддержку монофилитической и полифилитической теории происхождения.**

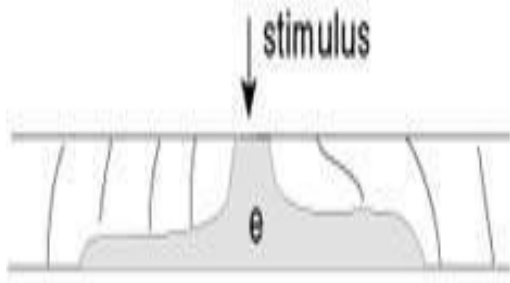


**Молекулярно-генетические исследования показывают, что в возникновении нервной системы принимают участие транскрипционные регуляторы семейства Sox (SoxB), сигнальные регуляторы семейств BMP, WNT, Notch, группа «пронейральных генов» basic helix-loop-helix (bHLH), Achaete Scute (ASH), Atonal family (ATO) и др.**

# Одноклеточные- многоклеточные?

## Sponges (губки)

Есть сократительные  
клетки, но нет нервных.



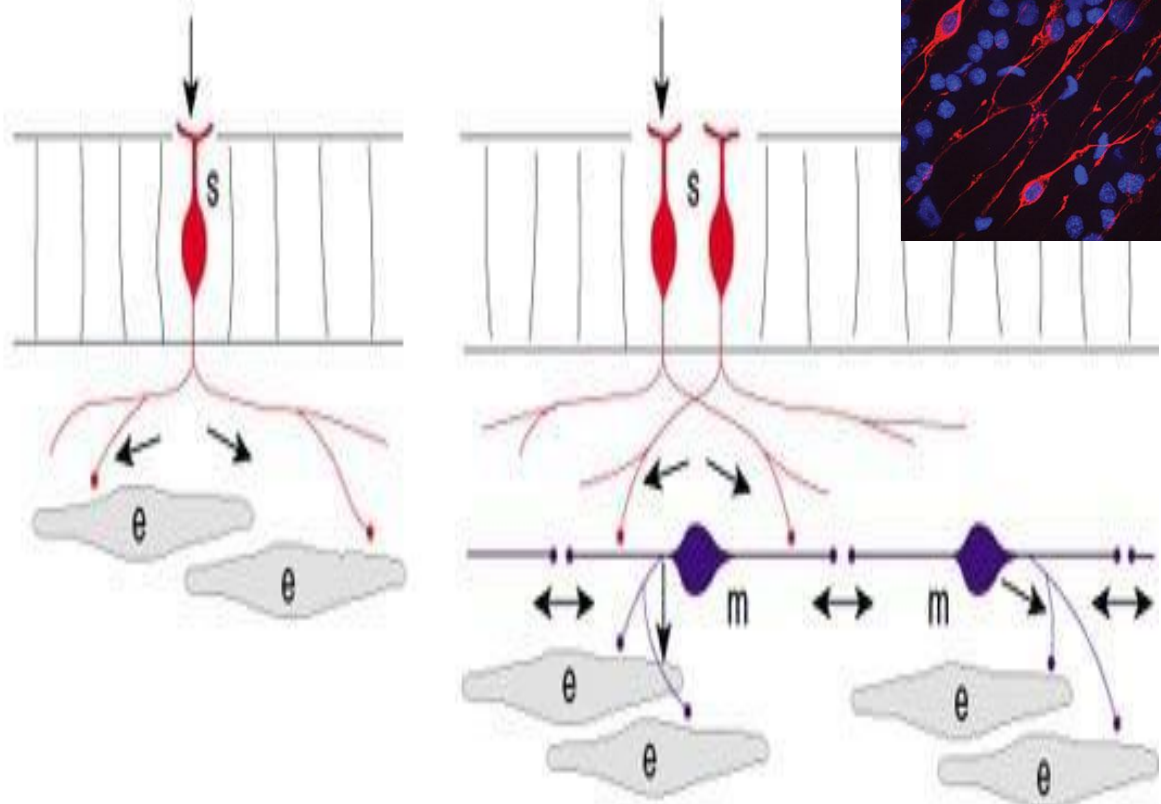
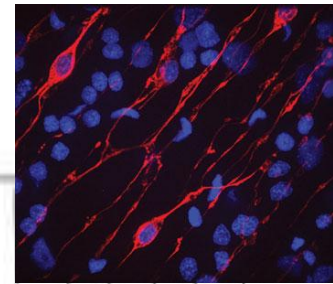
Донервная регуляция  
нейротрансмиттерами

ГАМК,  
глутамат,  
NO !

e – эффекторная клетка;  
s – сенсомоторная клетка;  
m - мотонейрон

# Многоклеточные

**Cnidarian (гидра) –**  
появляются нервные клетки,  
которые не объединены в  
нервную систему (нет синапсов)  
**Диффузная нервная система**  
клетки пейсмекерного типа

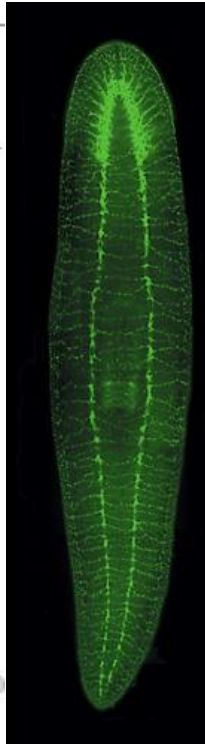
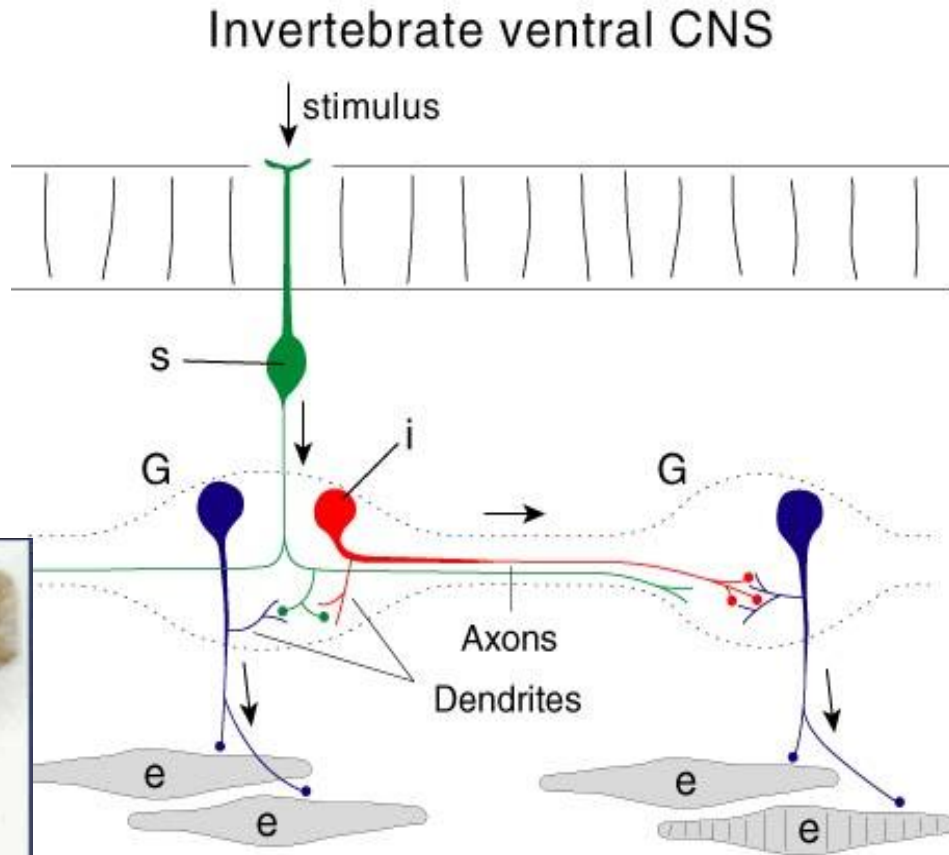
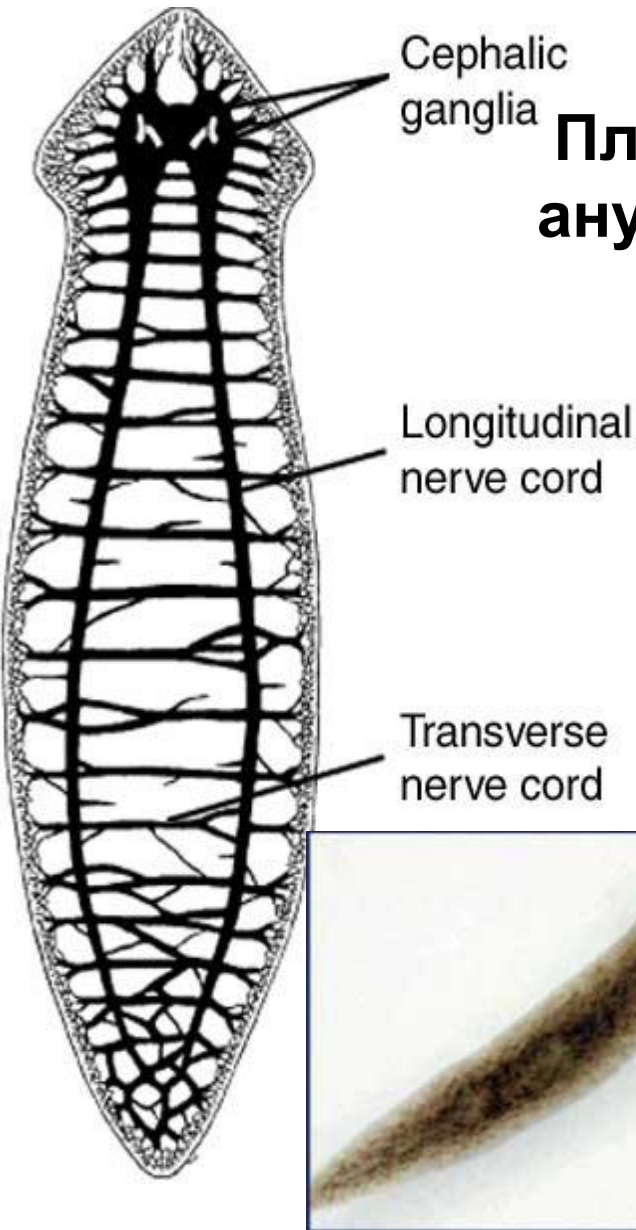


Билатеральное проведение сигнала нервной клеткой (отсутствие синапсов)



# Цефализация и формирование ганглиев

Плоские черви (головной конец, рот, анус). Планария - билатеральная НС.

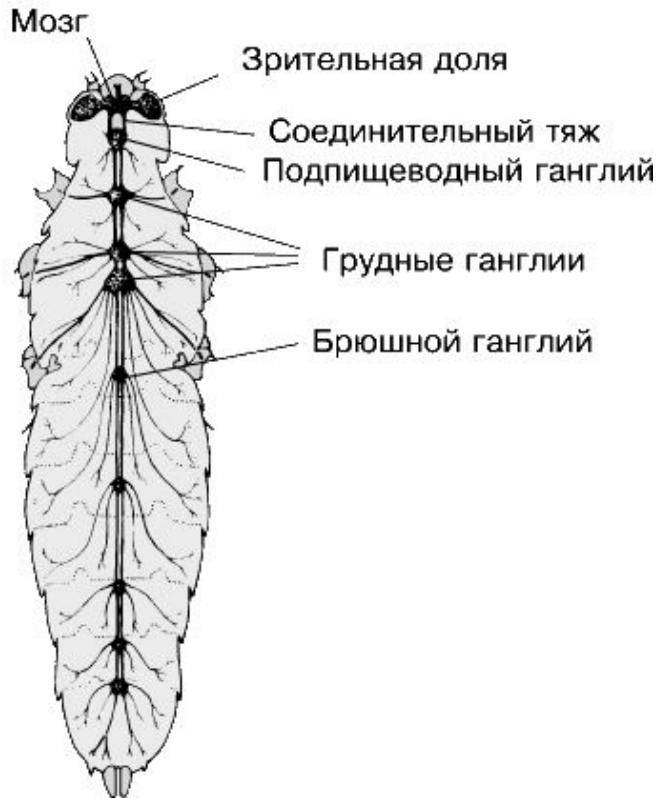


Между нейронами синаптические контакты



# Узловая (ганглионарная) нервная система

## НАСЕКОМЫЕ КУЗНЕЧИК



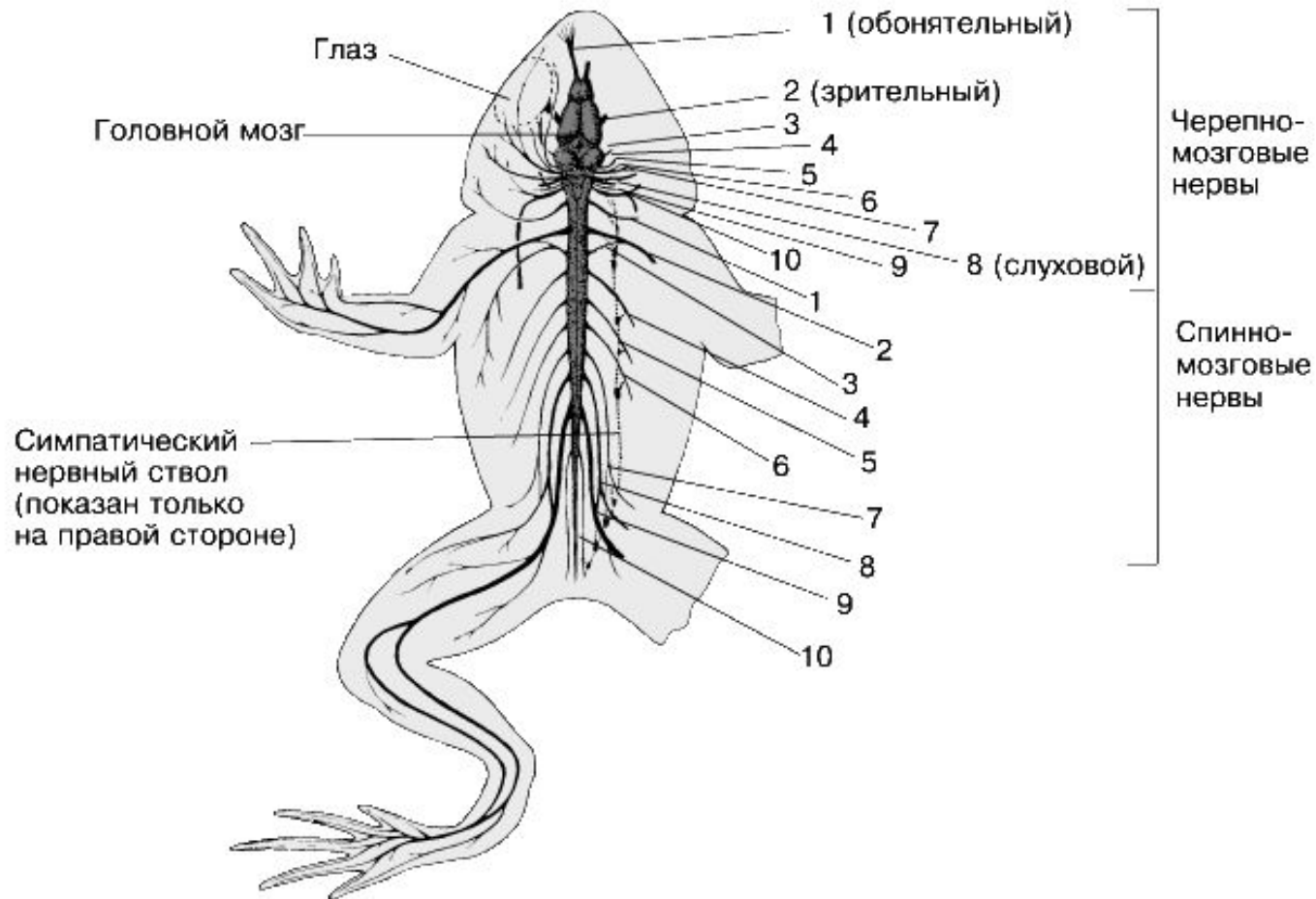
Развитие и усложнение сегментарной нервной системы наблюдается у высших беспозвоночных животных - насекомых.

**Мозговой отдел** воспринимает зрительные, обонятельные, осязательные и другие раздражения, анализирует их и отвечает движениями конечностей, крыльев и других органов.

Параллельно возникают и усложняются органы чувств, опосредующие физические, электромагнитные и химические сигналы. В процессе эволюции органы чувств возникли у нематод, свободноживущих плоских и круглых червей, кишечнополостных, иглокожих и многих других примитивных живых существ.

**НС позвоночных в отличие от беспозвоночных -занимает спинное положение, развивается из спинной эктодермы зародыша, представлена трубкой.**

**АМФИБИИ  
ЛЯГУШКА**



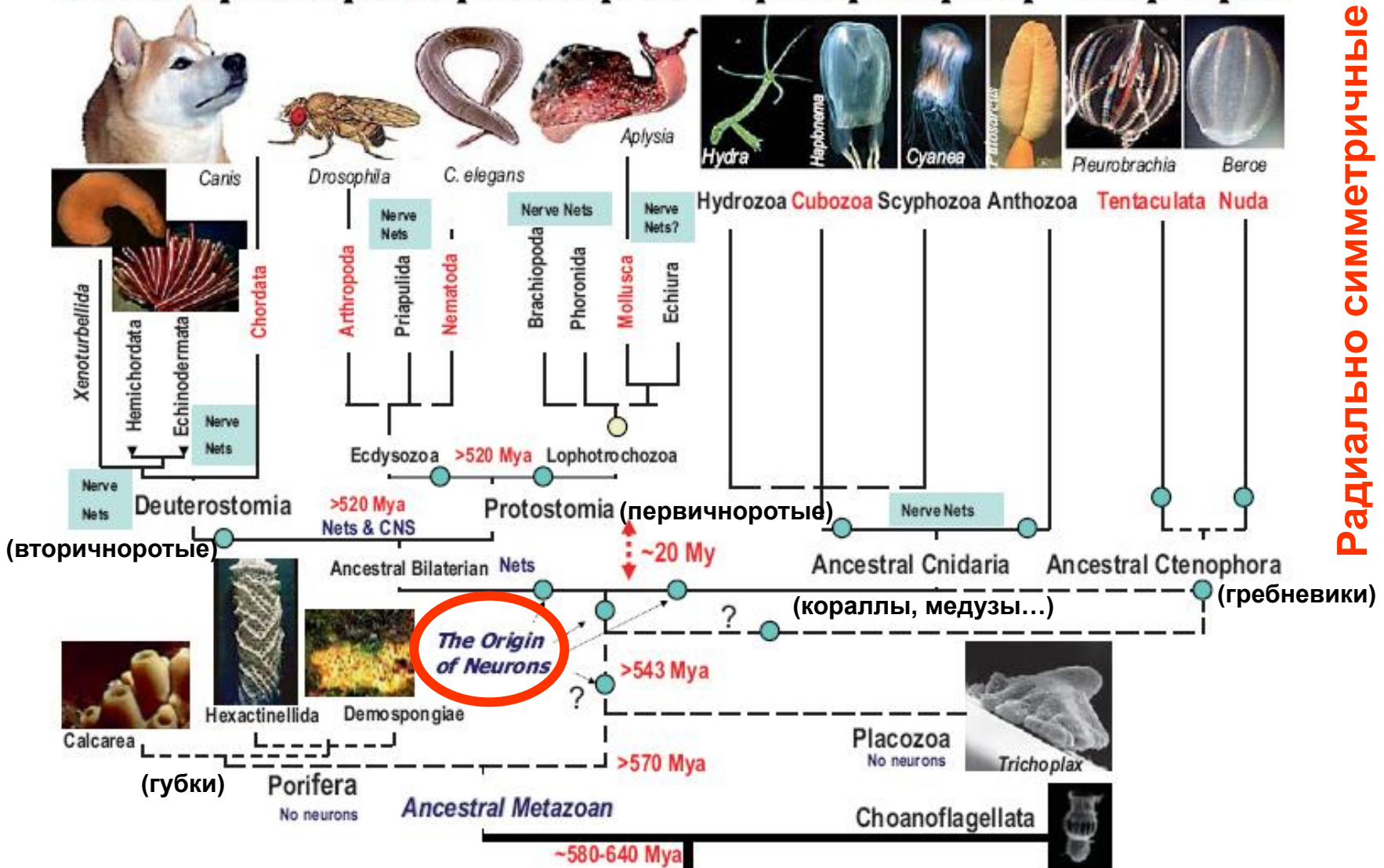
Билатеральные животные

Радиально симметричные

Brains, Centralized Nervous Systems & Nets

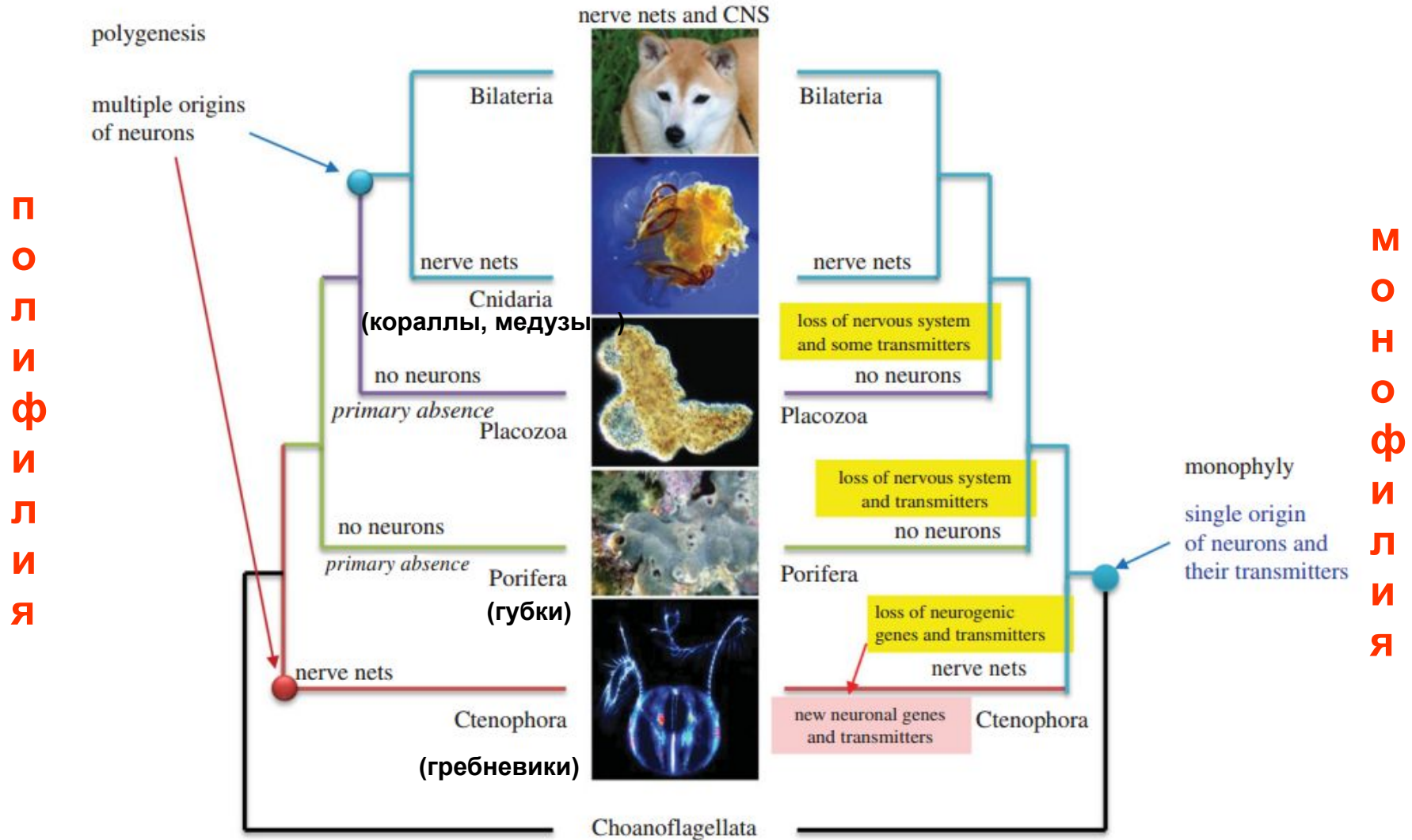
Diffuse Nerve Nets

Nets & "Brain"



Parallel evolution and diversity of nervous systems

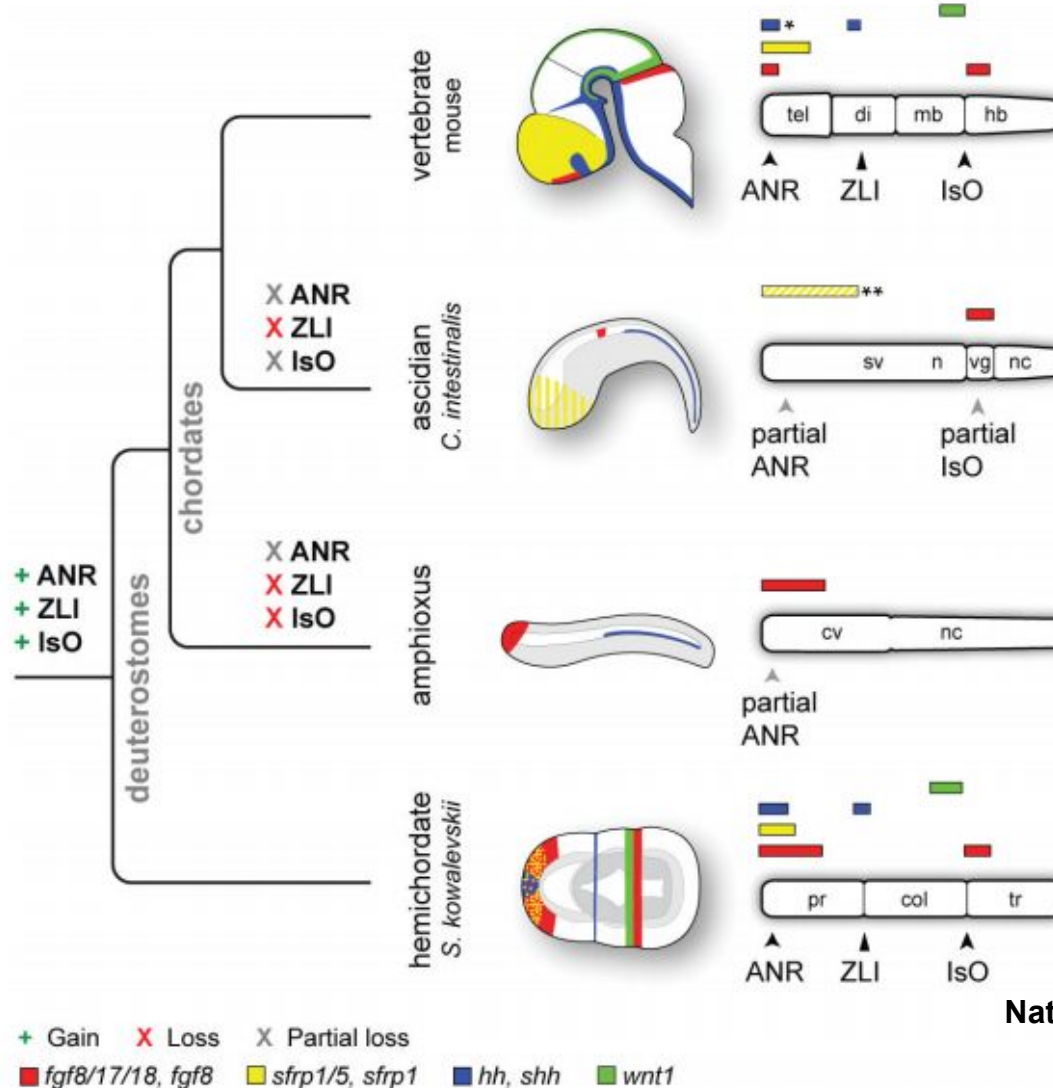
# Два сценария эволюции нервных клеток: полифилия-независимое происхождение и монофилия-от единого предка



Moroz L.L, Kohn A.B. 2016 Independent origins of neurons and synapses: insights from ctenophores (2016) Phil. Trans. R. Soc. B



Генетическая программа гомологичная трем сигнальным центрам позвоночных (the anterior neural ridge (ANR), zona limitans intrathalamica (ZLI), and isthmus organizer (IsO)) присутствует у полухордовых (*Saccoglossus kowalevskii*).



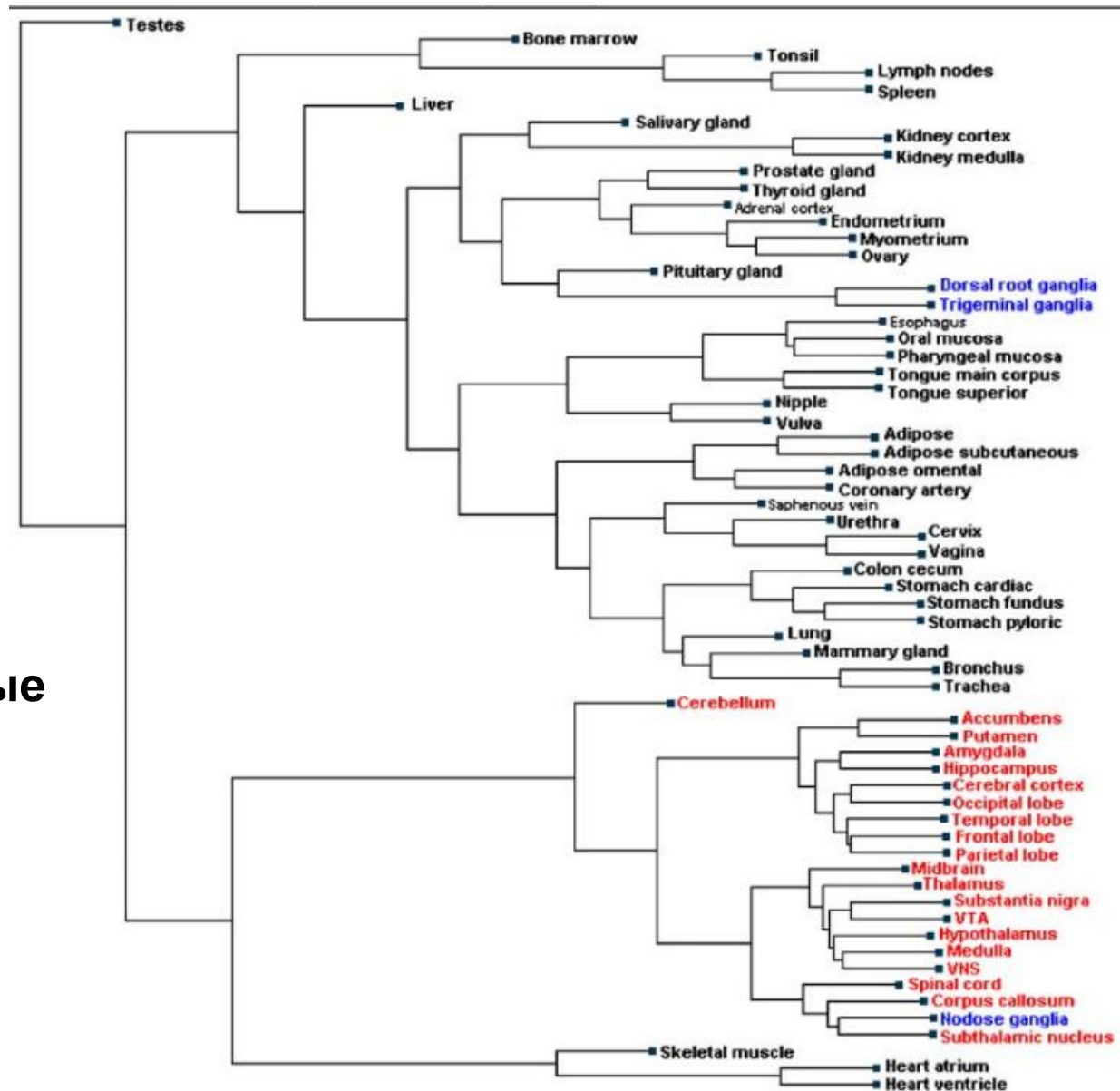
Nature. ; 2012. 483(7389): 289–294

Figure 4. Evolutionary gain and loss of ANR, ZLI, and IsO-like genetic programs

# Нервная система человека

**Геном человека содержит примерно 30000 генов и около 50% из них экспрессируются в ткани мозга. В мозге человека уровень экспрессии генов много выше по сравнению с мозгом мышей, но сравним с мозгом человекообразных приматов. Профиль экспрессии генов в мозге четко отличен от других соматических тканей. Определен ряд генов, которые отличают ЦНС от других тканей.**

# Gene expression analyses reveal molecular relationships among 20 regions of the human CNS



ненейрональные

ткани

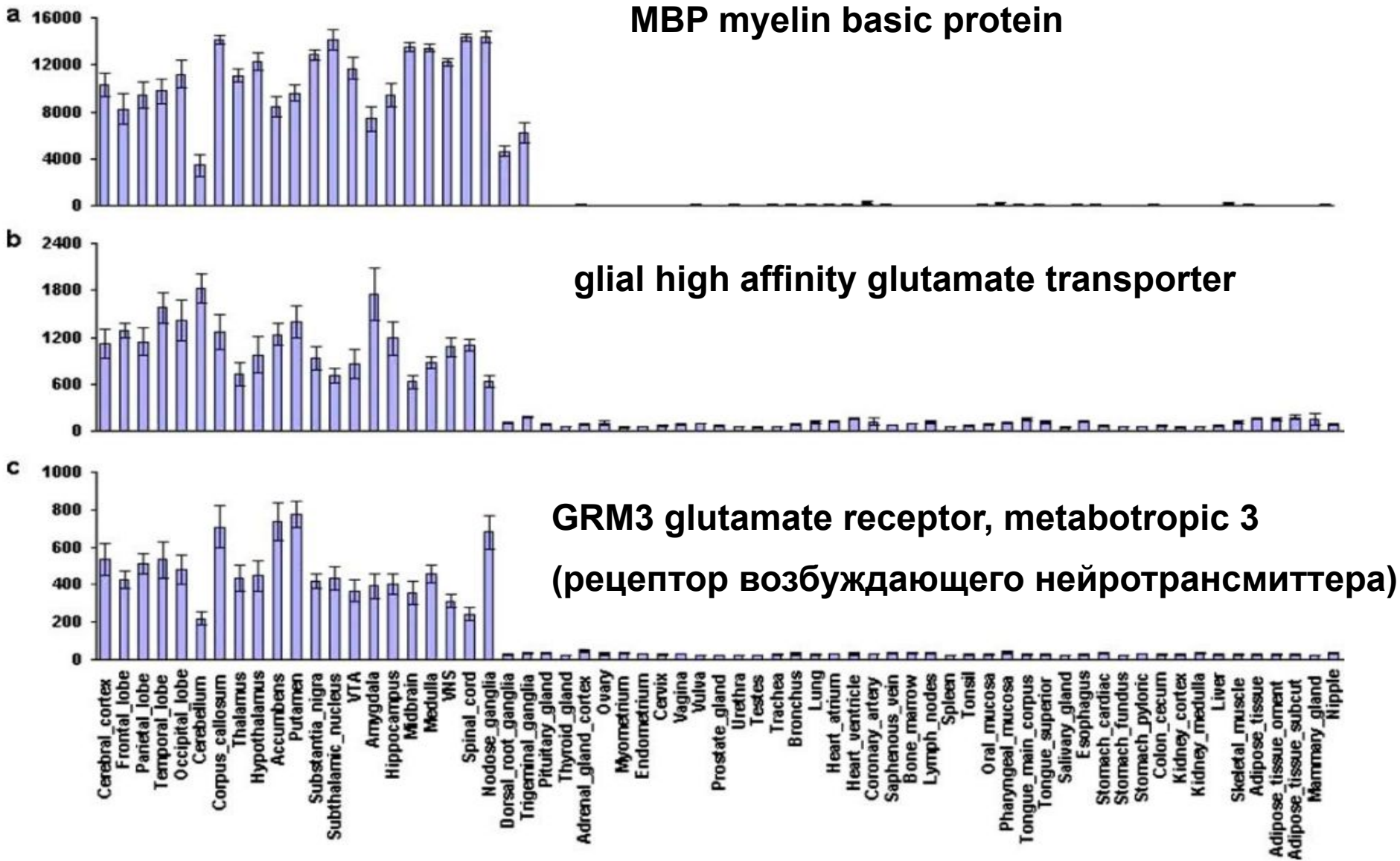
ПНС

ЦНС



# pan-CNS-specific expression profiles

72



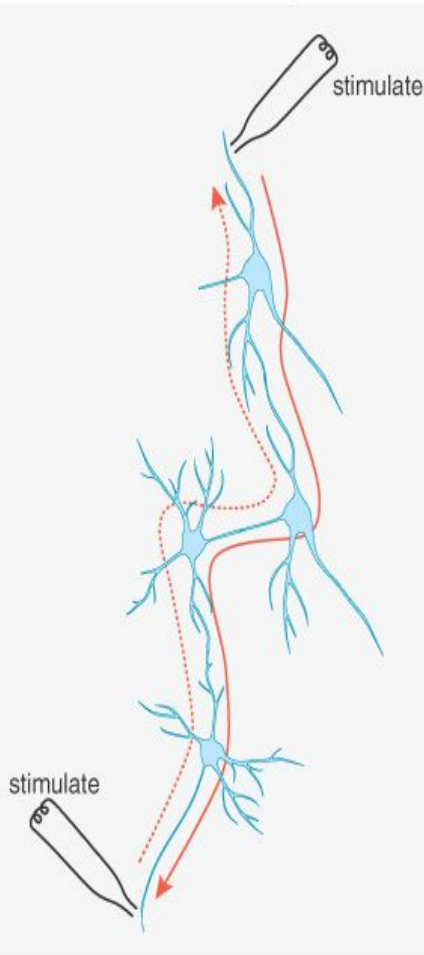
# **Нервная система выполняет в организме ВЫСШИХ ЖИВОТНЫХ ряд функций:**

- 1. анализаторную (анализ поступающей по сенсорным системам информации),**
- 2. интегративную (объединение, связь сигналов от различных сенсорных и моторных структур нервной системы; анализ информации, обучение, память, образование временных связей)**
- 3. моторную (организация ответных движений),**
- 4. организацию психических процессов.**
- 5. регулирует и интегрирует функции внутренних органов (висцеральная функция).**

**Для построения адекватного поведения  
нервные системы должны анализировать  
информацию, сравнивать, запоминать и  
строить прогноз.**

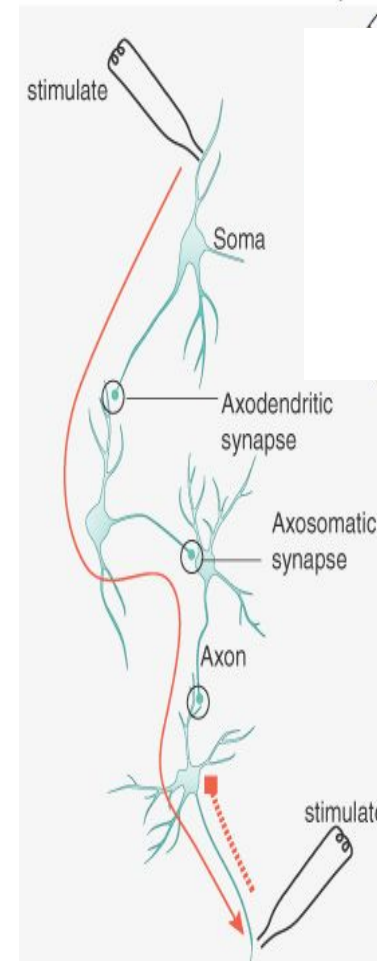
# Как устроена нервная система?

Reticular Theory



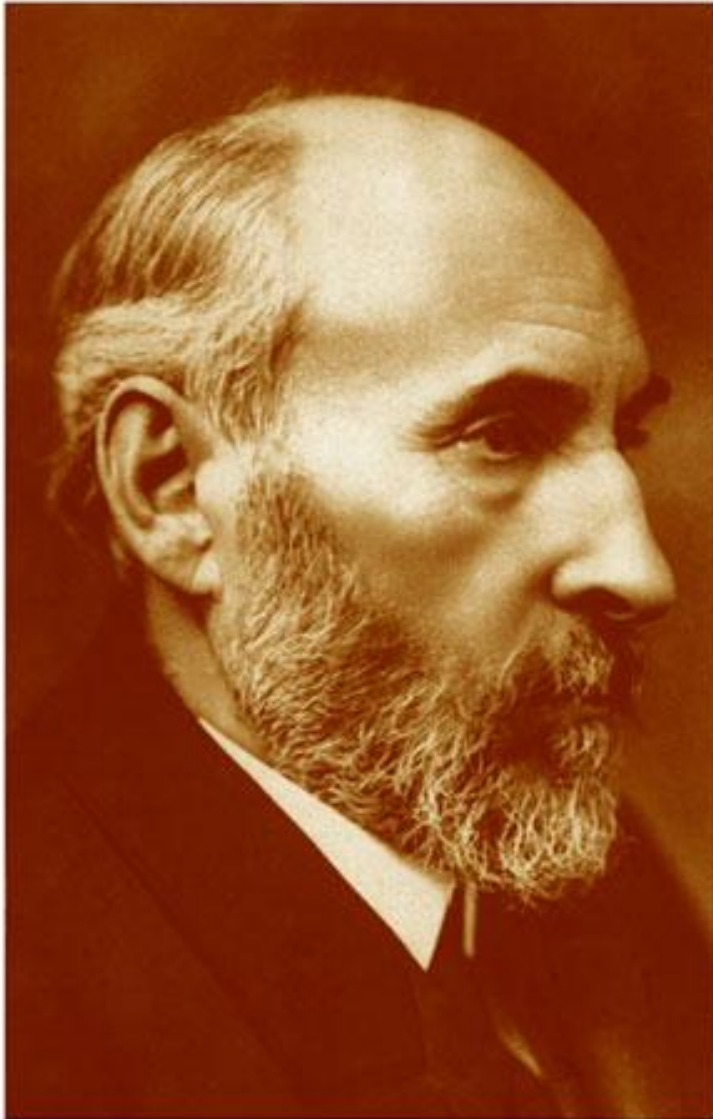
**Теория сети**  
*Герлах, Гельд,  
Мейнерт и  
Гольджи*  
Нервная ткань -  
своеобразный  
синцитий, в  
котором  
отростки клеток  
переходят один в  
другой.

Neuron Theory



**Нейронная  
теория**  
*Гис В. и Форель*  
Каждая нервная  
клетка  
представляет  
собой  
самостоятельную  
единицу.

Метод окраски нервной ткани открытый К. Гольджи около 1875 года.  
В 1891 году немецкий анатом Вальдеер предложил термин – нейрон.  
В 1897 году физиолог Шеррингтон Ч.С. предлагает термин – синапс.



**S. Ramon y Cajal**

**1852-1934**

## **Создатель «Нейронной теории»**

- 1. Каждый нейрон является клеточной единицей самостоятельной в генетическом, анатомическом и функциональном отношении.**
- 2. Каждый нейрон у зародыша развивается из единой зародышевой клетки-нейробласта. Особенность нейрона в том, что он никогда не делится.**
- 3. Нейрон- поляризованная клетка. Он состоит из тела и отростков-дендритов и аксонов.**
- 4. Связи между нейронами не случайны, а наоборот высокоспецифичны.**



# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1906

"in recognition of their work on the structure of the nervous system"



**Camillo Golgi**



**Santiago Ramón y Cajal**

**В основе развития нервной системы лежат процессы:**

**Индукция эктодермы**

**Детерминация и позиционная информация**

**Пролиферация клеток**

**Миграция**

**Дифференцировка**

**Апоптоз**

**Рост отростков**

**Формирование связей**

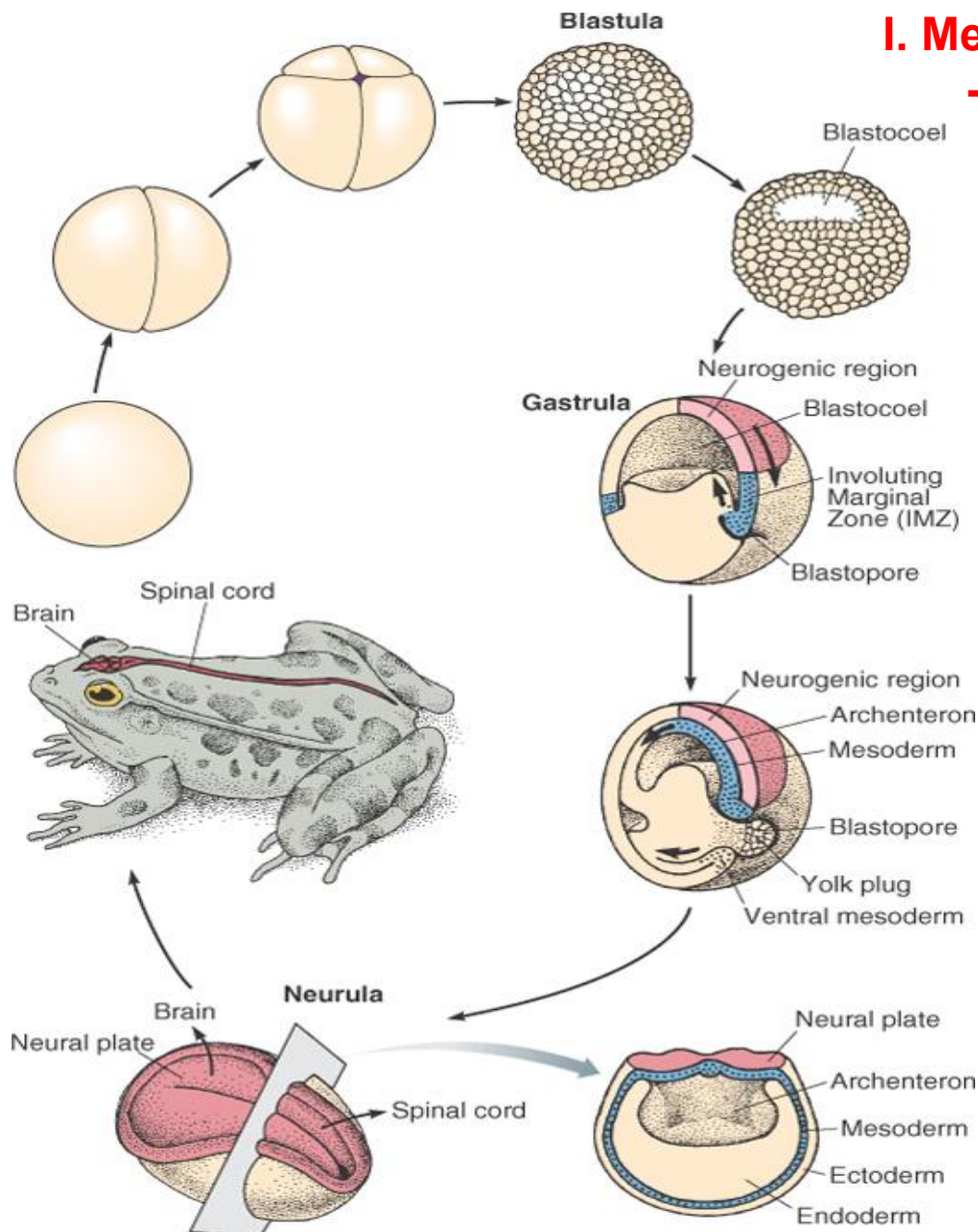
**Синаптогенез**

**Элиминацией избыточных связей**

**Стабилизацией связей**



# Развитие нервной системы позвоночных



**I. Мезодермальная индукция**  
– Vg1 (TGF- $\beta$ ), activin,  
BMP2,4, FGF, WNT

**II. Нейральная индукция**  
– noggin, follistatin,  
chordin

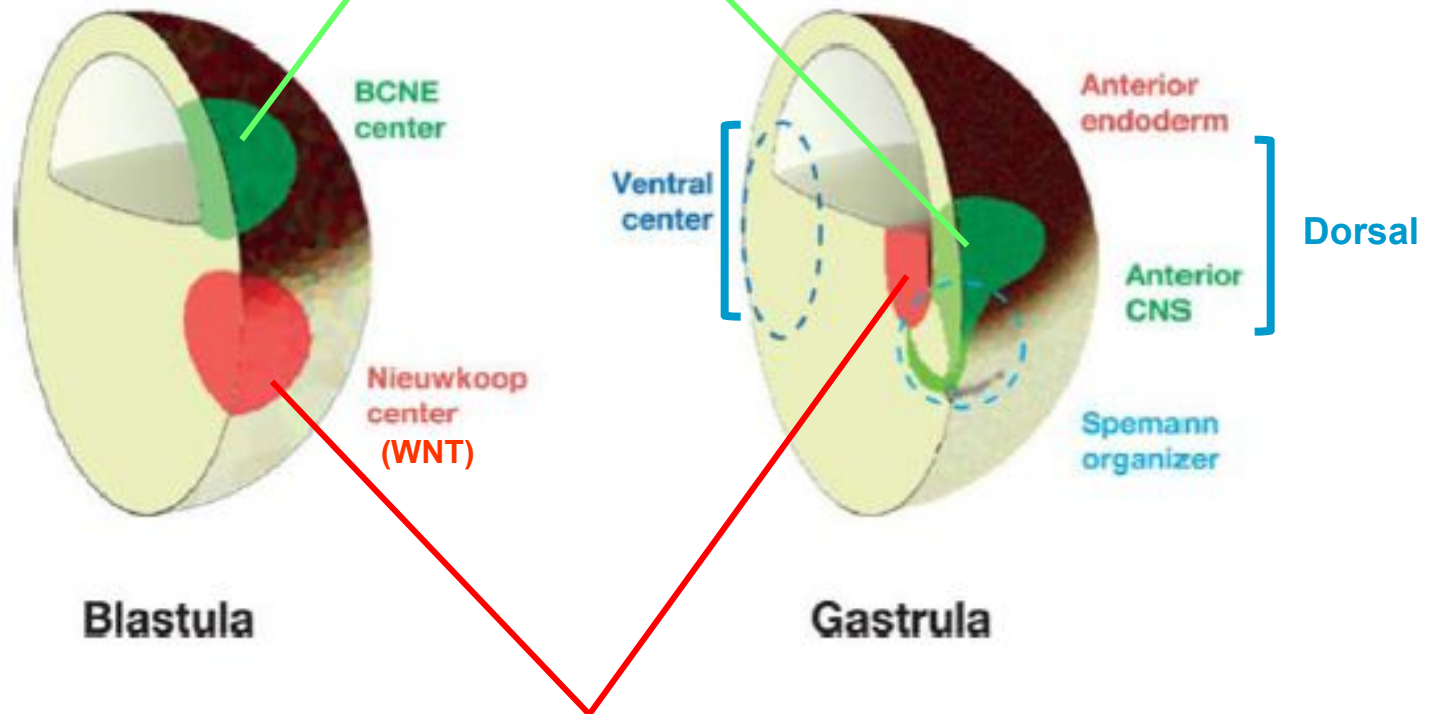


# Сигнальные центры у Xenopus

Мозг, базальная пластинка, нотохорд

De Robertis and Kuroda

Page 22



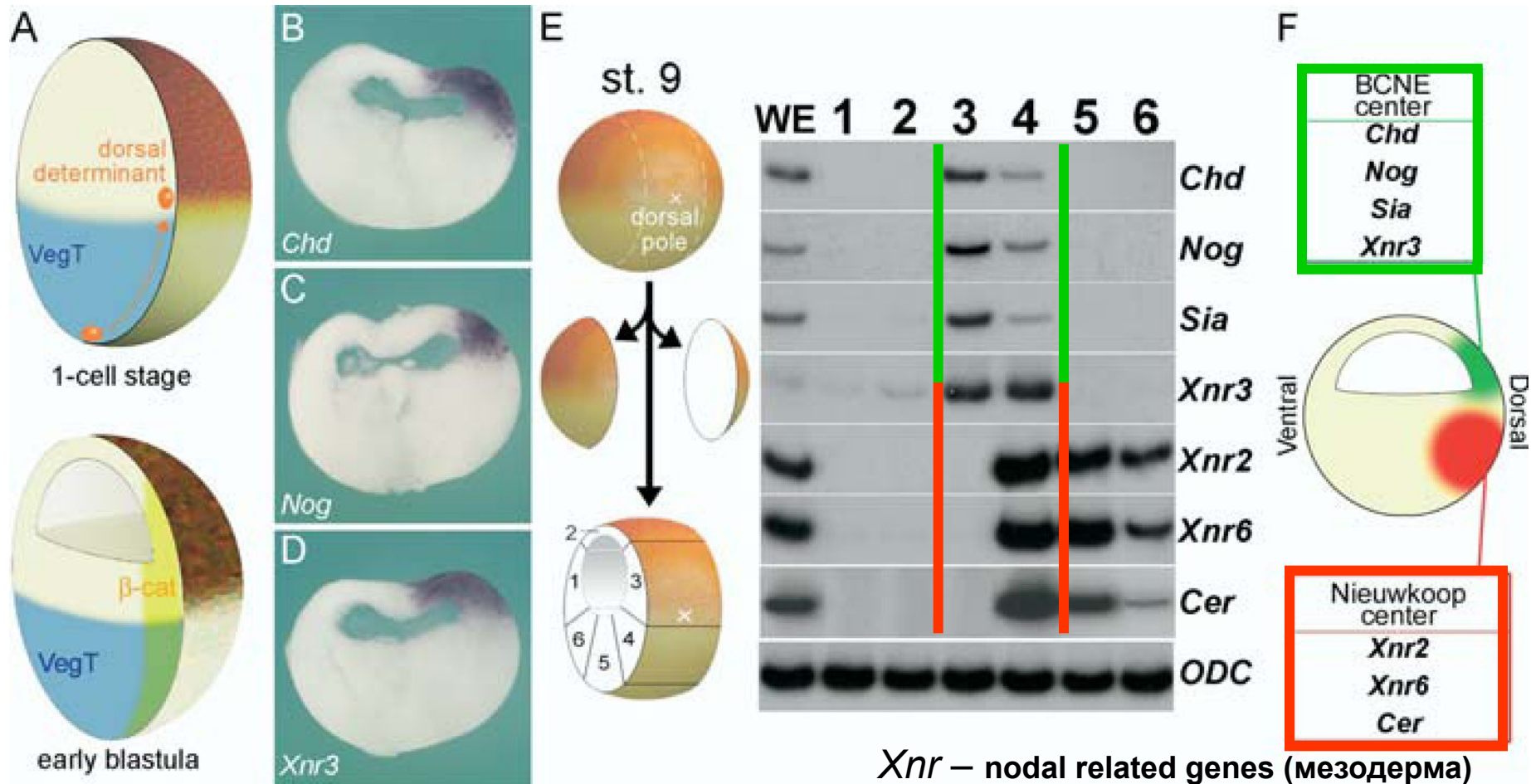
Blastula

Gastrula

BCNE-blastula chordin,  
noggin expressing center

Передняя энтодерма - граница с ЦНС

# Экспрессия генов в сигнальных центрах у ксенопуса



Neural Induction in Xenopus

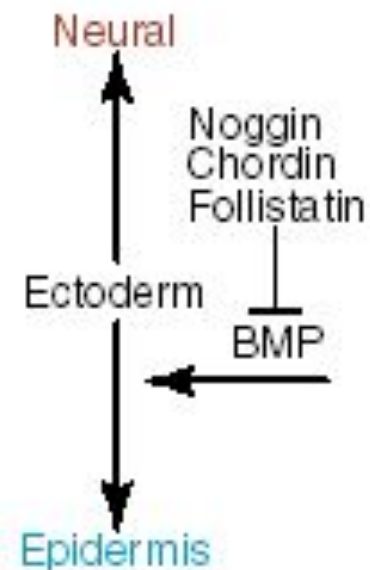
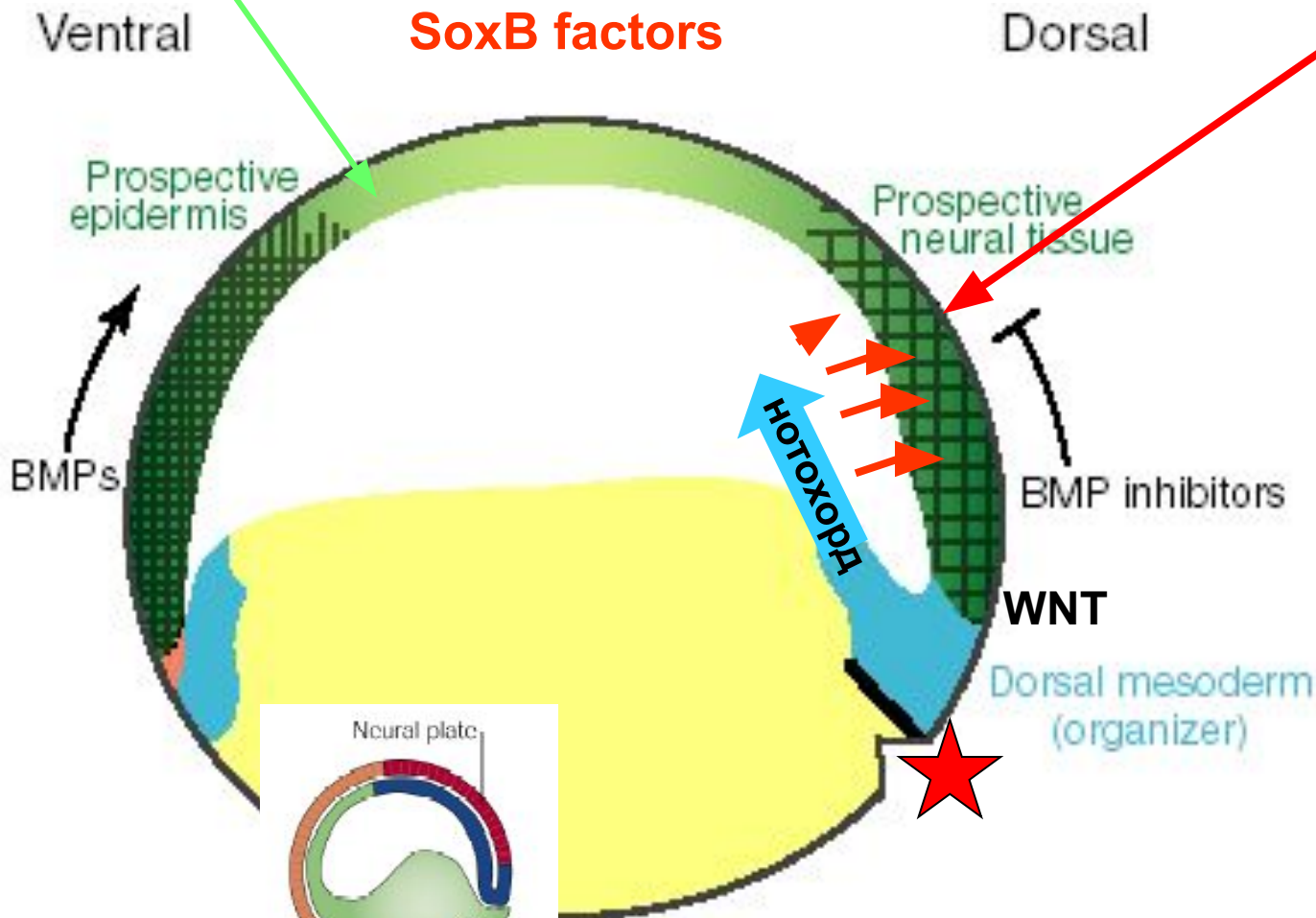
PLoS Biology May 2004 | Volume 2 | Issue 5 | Page 0624

# Нейральная индукция клеток эктодермы

Нервная индукция (т.н. по умолчанию) - блокада BMP4 в части клеток эктодермы приводит к их нейрализации

Молекулы адгезии  
E-CAM; E-cadherin

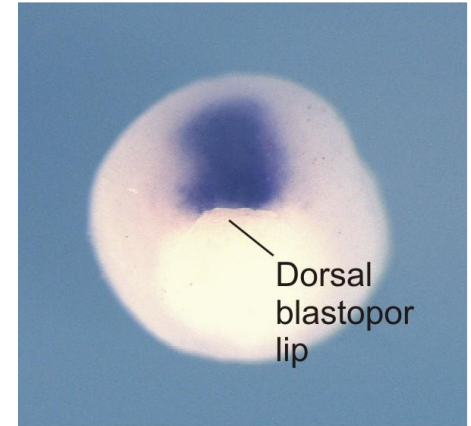
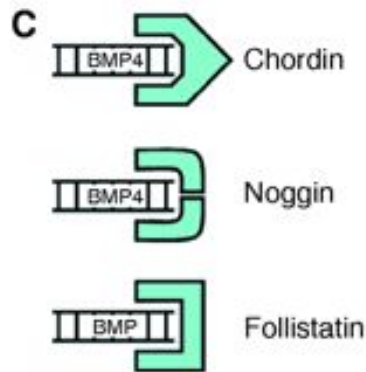
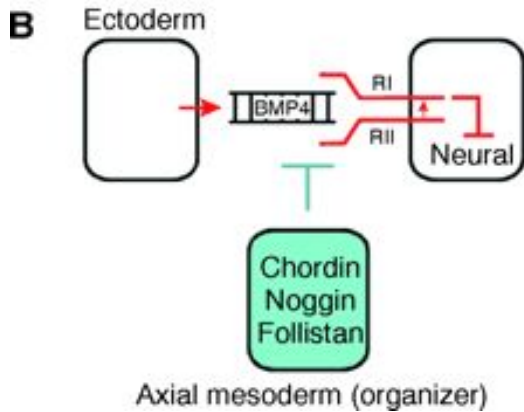
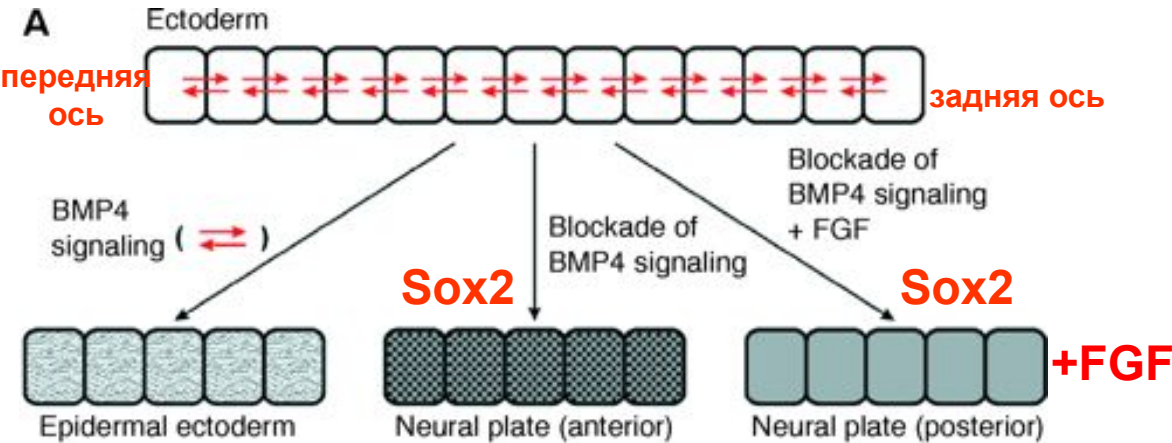
Молекулы адгезии  
N-CAM, N-cadherin  
proneural genes



Экспрессия генов семейства **SoxB** начинается на стадии ранней гастрюлы

# Нейральная индукция клеток эктодермы

## SoxB factors



Экспрессия Noggin в гастрале ксенопуса

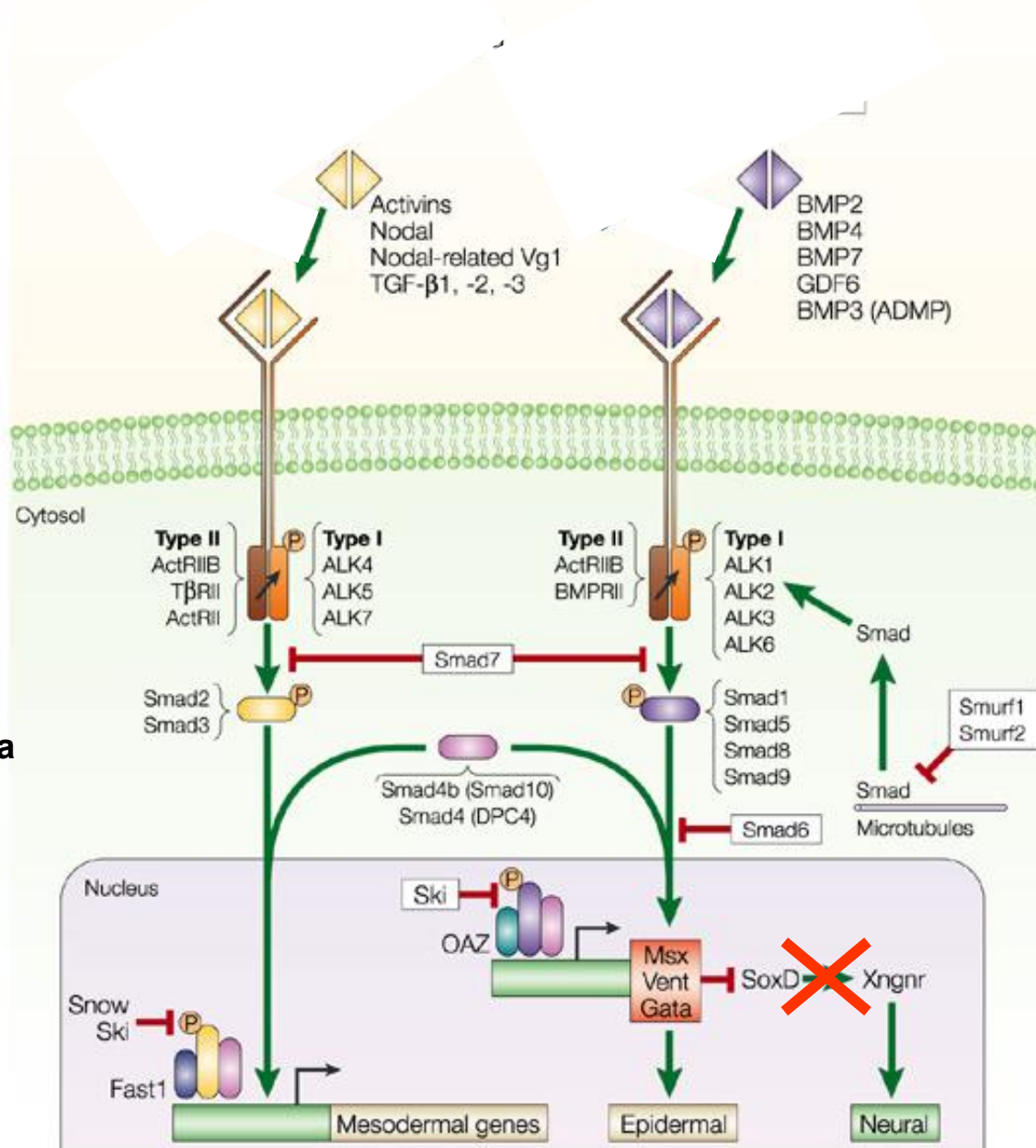


**В нейроэктодерме экспрессия proneurальных генов - Helix-loop-helix (bHLH); Achaete Scute family (ASH) and Atonal family (ATO) family -**

**У млекопитающих результатом взаимодействия BMP4 и chordin является активация proneurальных basicHLH транскрипционных факторов- MASH-1,2**

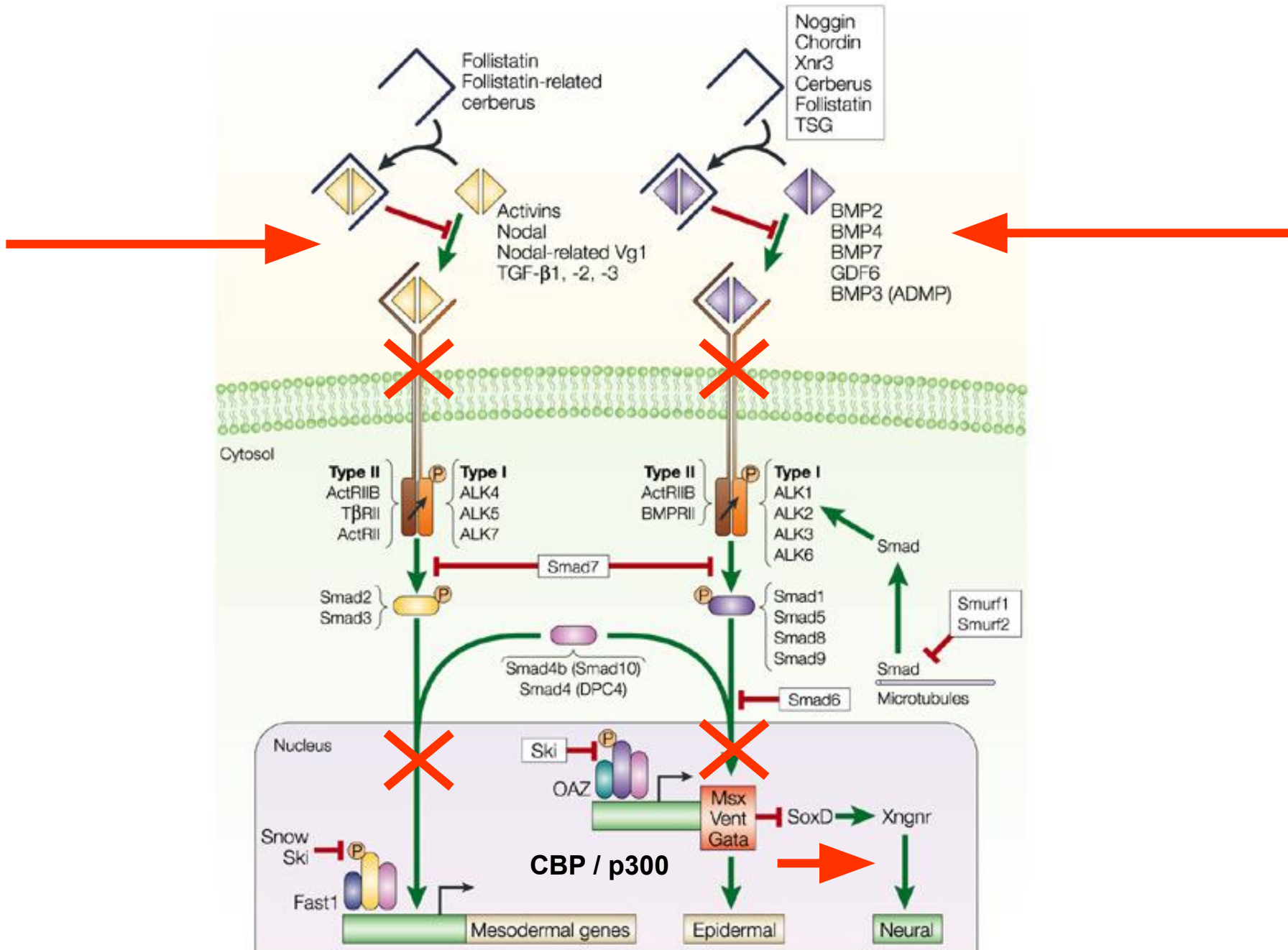


# Механизмы нейральной индукции

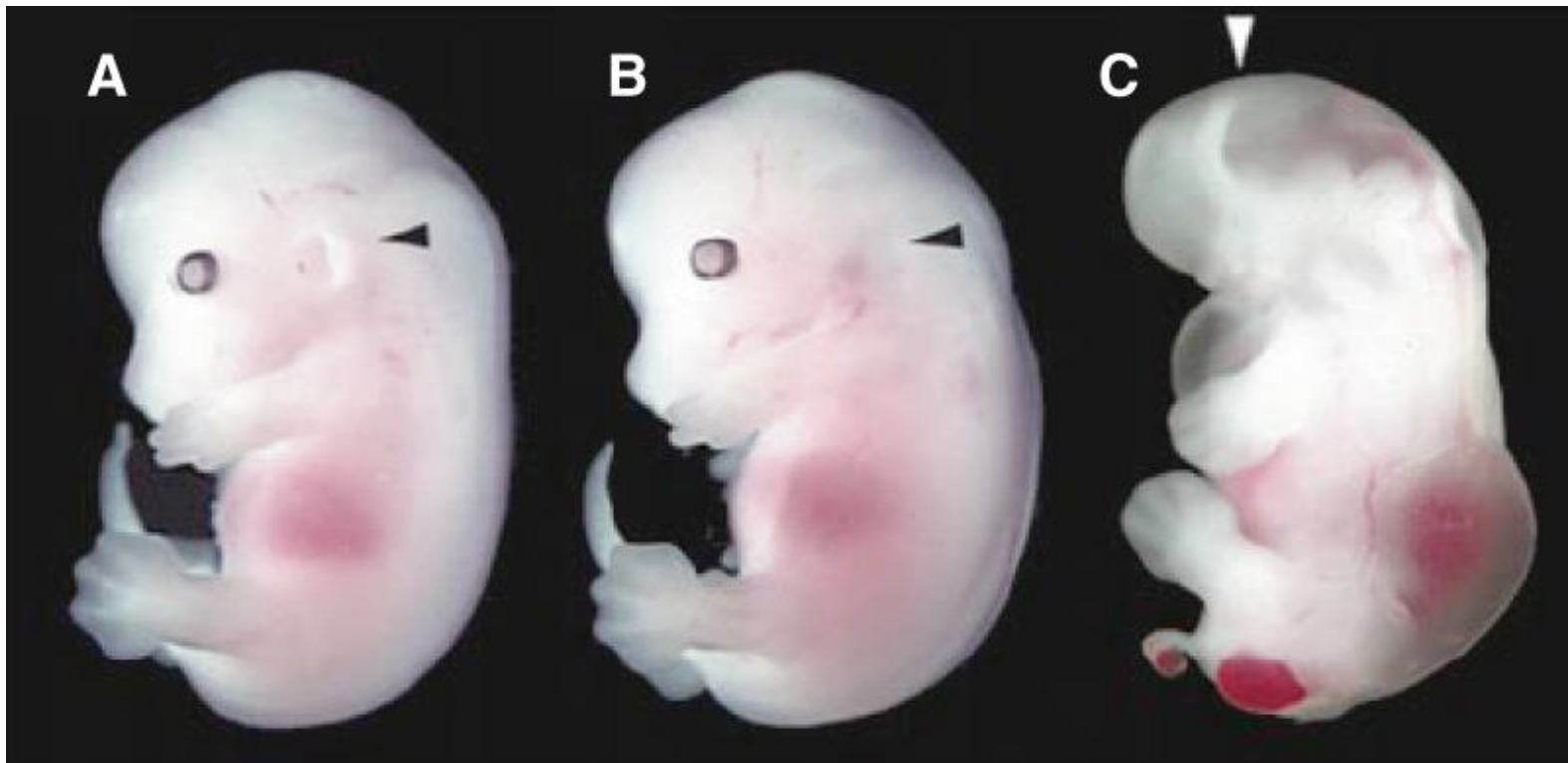


Smad(s) -  
внутриклеточный  
передатчик сигнала  
BMPs

# Факторы аксиальной мезодермы (организатора)



Нокаут генов *noggin* (B) и *noggin+chordin* (C) у мышей приводит к разным дефектам в развитии головы.  
(From Bachiller et al., 2000)



(From Bachiller et al., 2000)

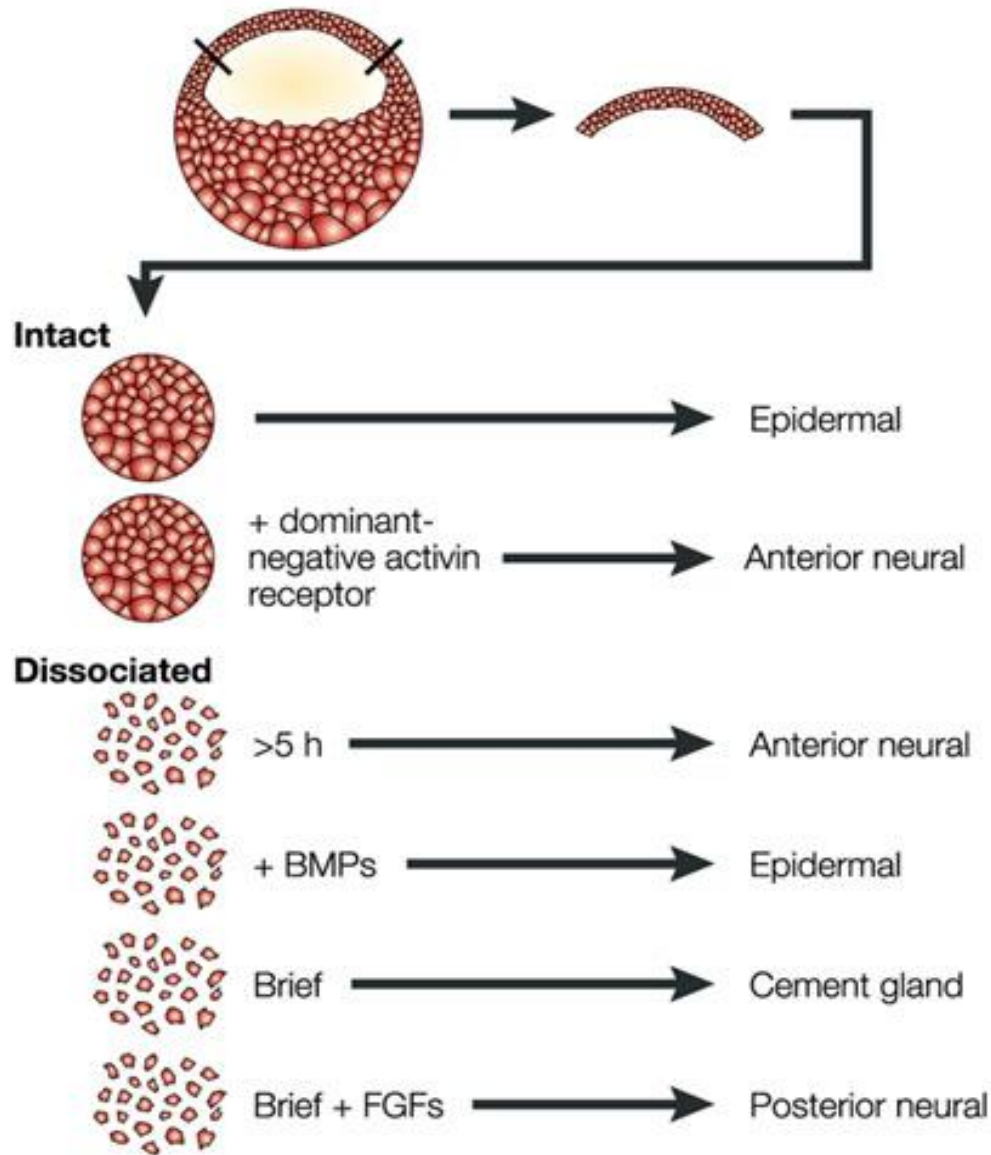
WT

Noggin -/-

Noggin/chordin -/-



# Детерминация и позиционная информация



Определение судьбы нейральных клеток начинается со стадии бластулы и далее активируются Sox5 и пронеуральные гены bHLH, ATO, ASC, Notch, Snail, Numb

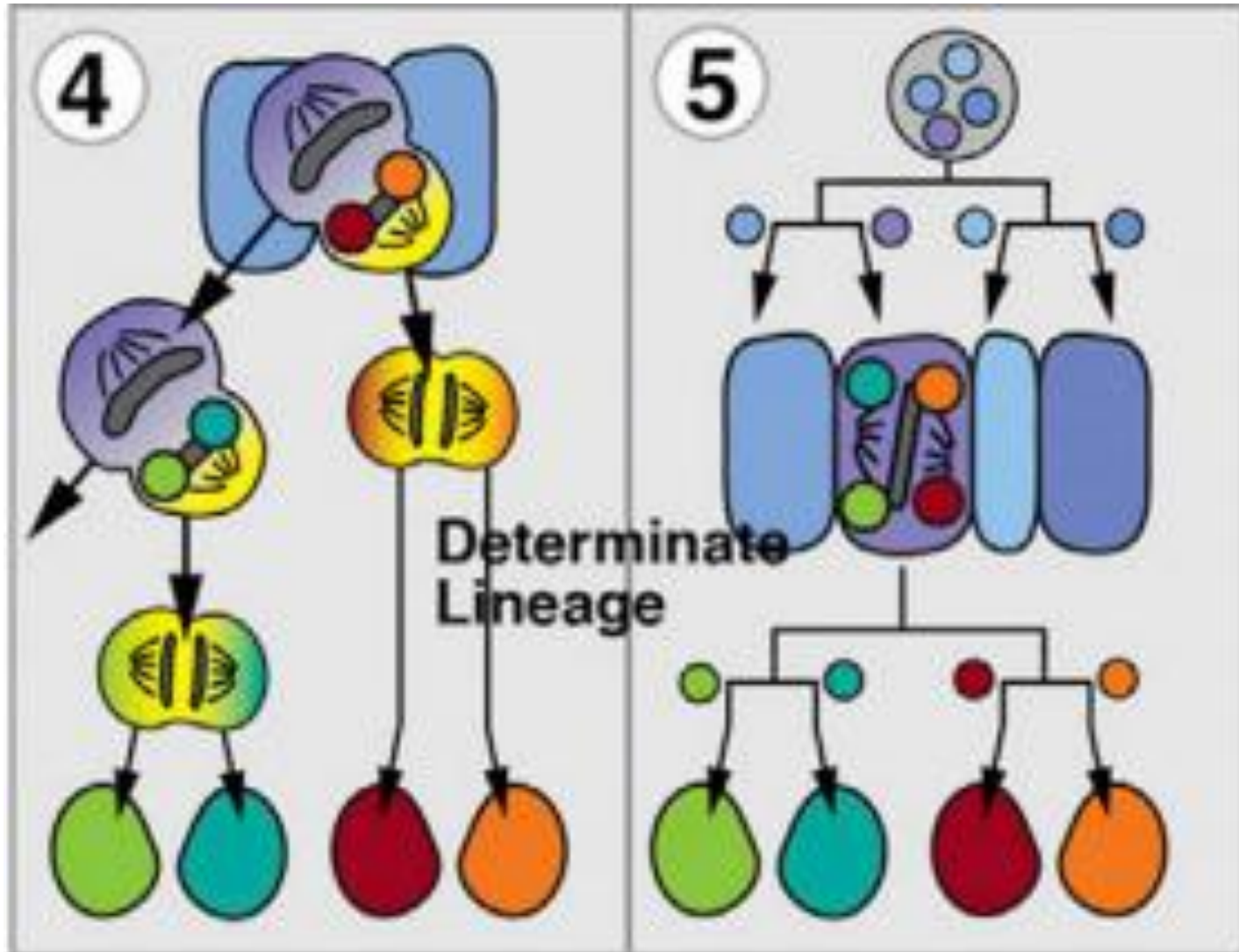
# **Модели развития нервной системы:**

**Мозаичная модель – детерминирована судьба отдельной клетки (беспозвоночные).**

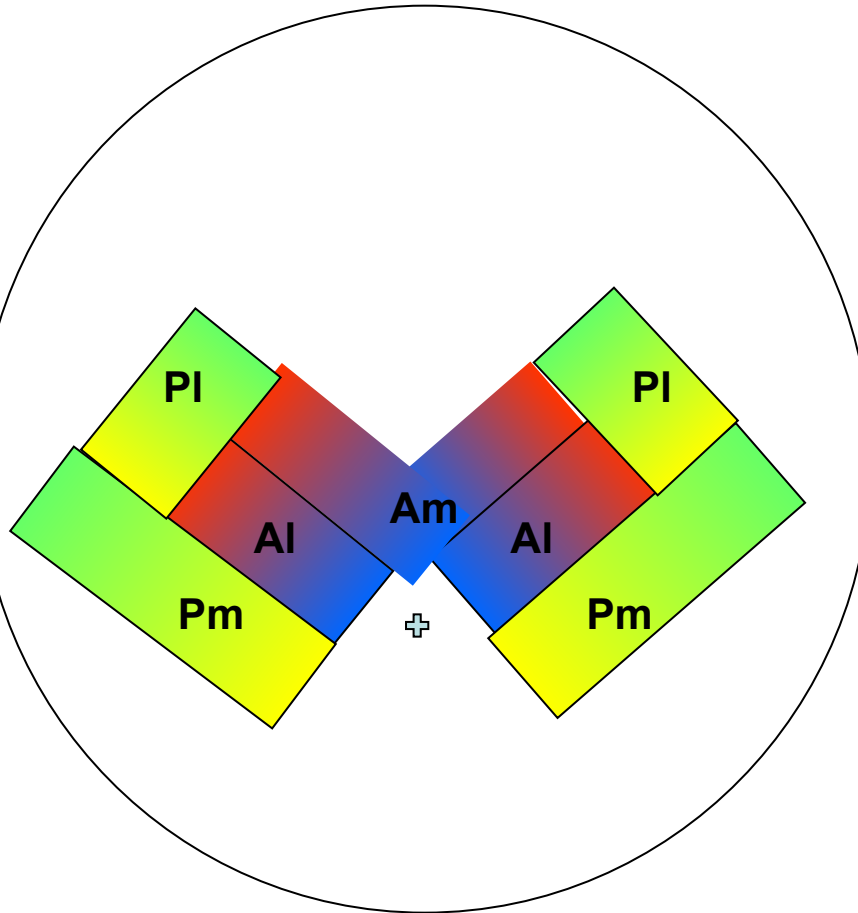
**Регуляционная модель – случайное и изменяемое развитие отдельных клеток, при детерминированности только нейрального направления**

**Клональная модель – детерминирована судьба отдельных групп клеток, которые являются потомками одного бластомера.**

**Мозаичная модель – детерминирована судьба отдельной клетки (беспозвоночные).**



# Клональная модель развития мозга - М. Джекобсон, Г. Хироэ (мечение бластомеров HRP).



**Am, AI – anterio medial;  
... lateral**

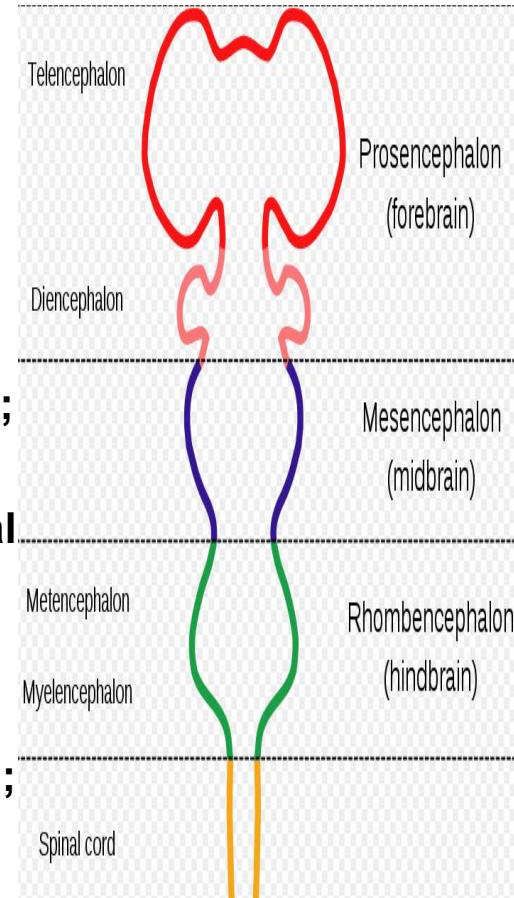
**Am – v.mesencephalon;  
v.diencephalon; v.retina;  
v.telencephalon.**

**AI - d.mesencephalon;  
d.diencephalon; d.retina;  
d.telencephalon.**

**Pm, PI – posterior medial  
.. lateral.**

**Pm – v.spinal cord;  
v.rhombencephalon.**

**PI – d.rhombencephalon;  
d.spinal cord.**

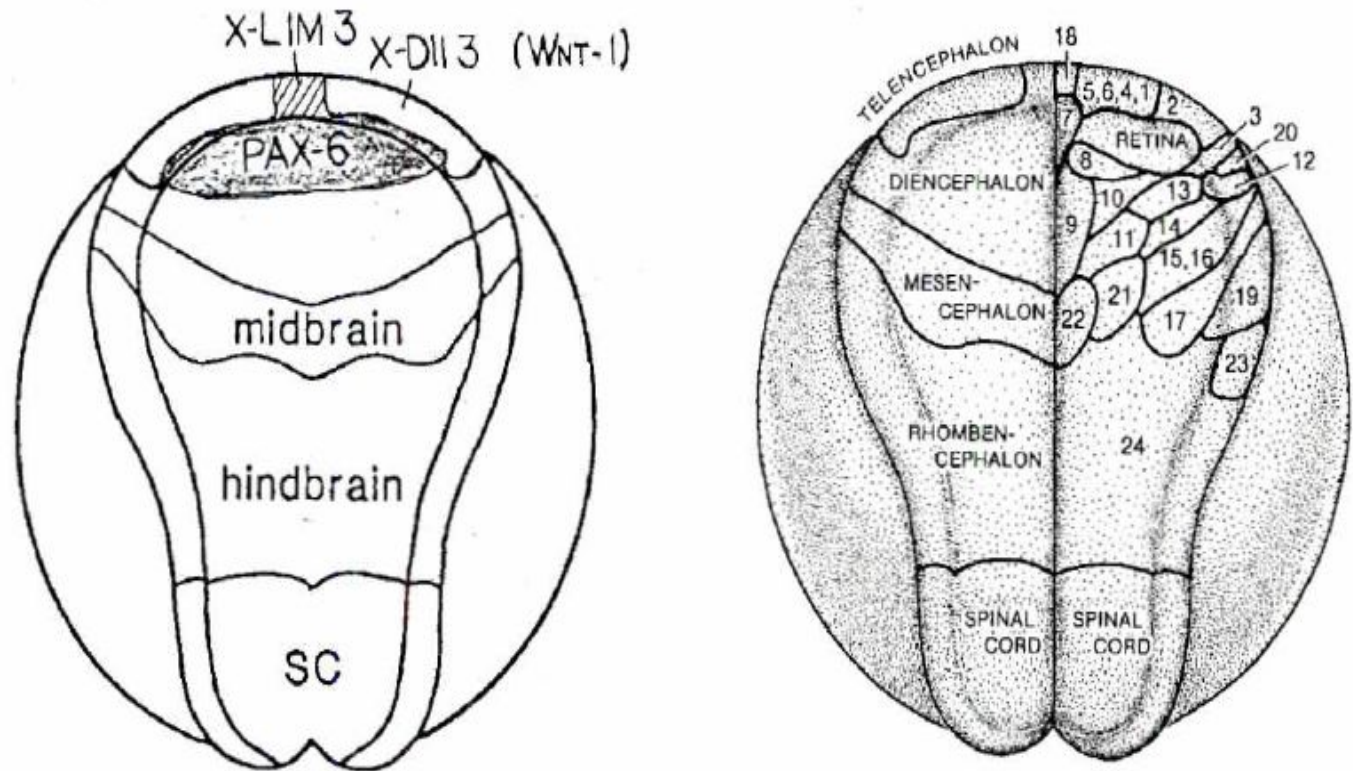


**Бластула, состоящая из 512 бластомеров. В области анимального полюса 7 клональных компартментов (по 20 клеток) определяют нервную систему еще до момента индукции. В ходе формирования нервной пластинки клетки мигрируют, но не переходят в другие компартменты.**

# Гены ранней паттернизации передней части нервной пластинки *Dll*, *Wnt*, *POU*, *рах6*, *LIM*

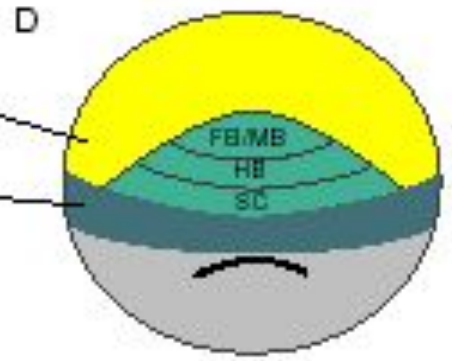
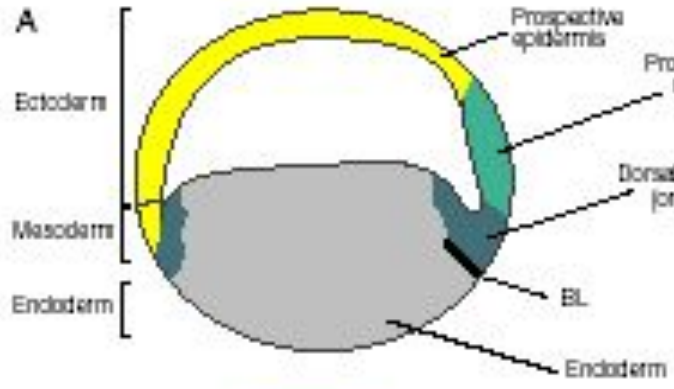
738 G.W. Eagleson

**Fig. 2. Schematic summary of neural plate gene expression events (left) and prospective neural plate map (right)** (from Eagleson and Harris, 1990). *Distal-less* (*X-dll-3*) expression precedes and overlaps *Wnt-1* expression. See text for explanations. Presumptive areas of expression include the following: 1. area olfactoria primitiva; 2. primordium piriforme; 3. primordium hippocampi; 4. lamina terminalis/nervus terminalis; 5. anterior preoptic area; 6. magnocellular preoptic nucleus; 7. supra chiasmatic nucleus; 8. chiasmatic ridge; 9. ventral hypothalamic nucleus/infundibulum; 18. hypophysis (anterior pituitary).

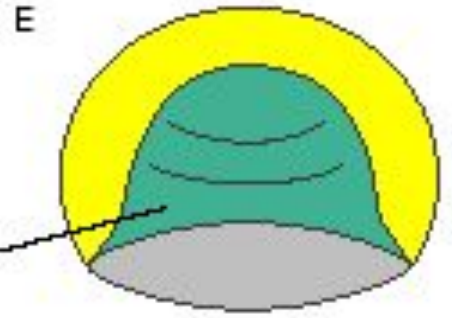
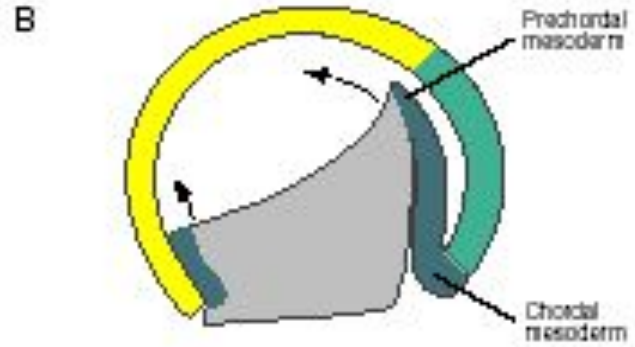




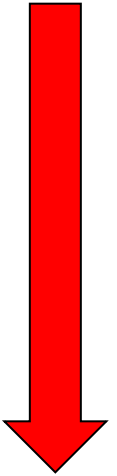
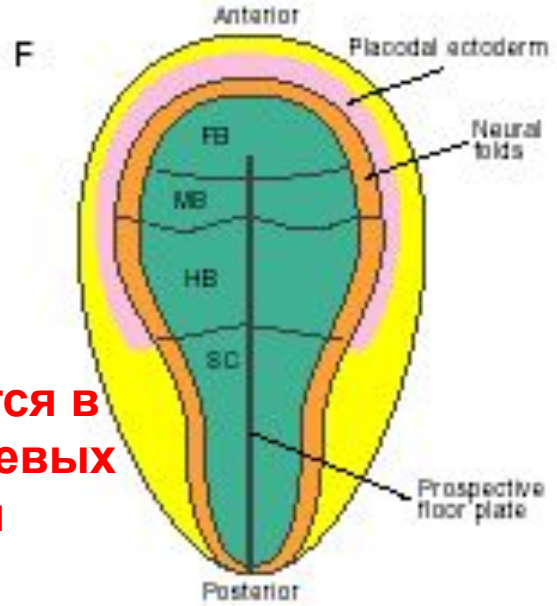
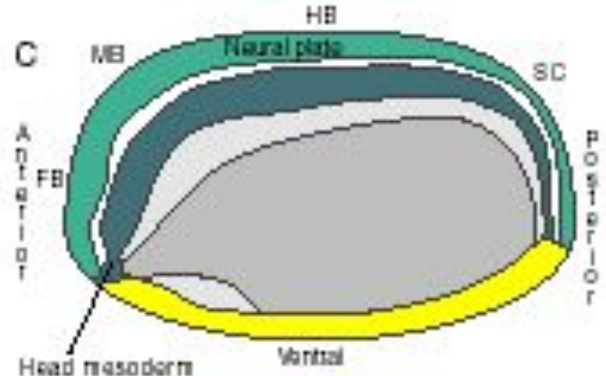
**Бластула**



**Гастрюла**



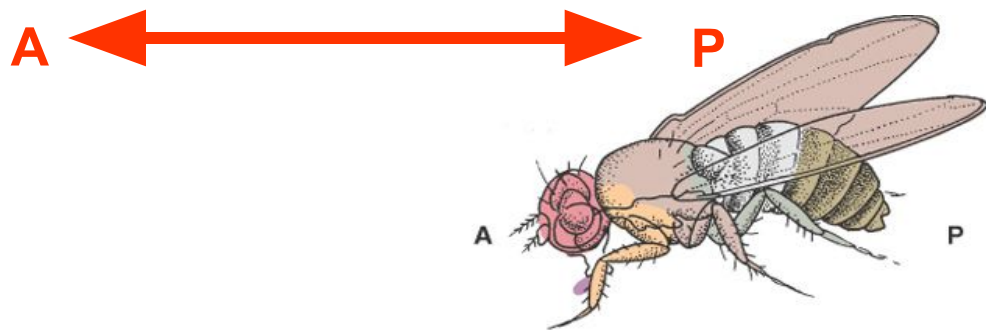
**Нейрула**



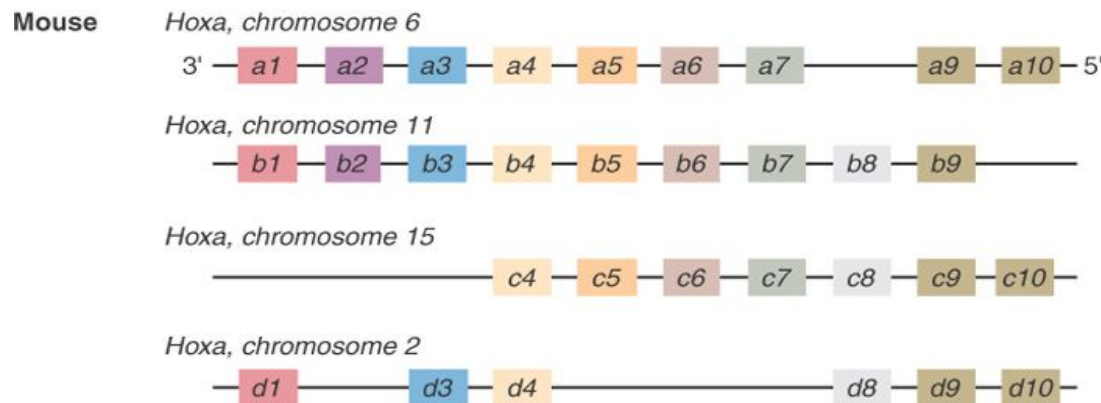
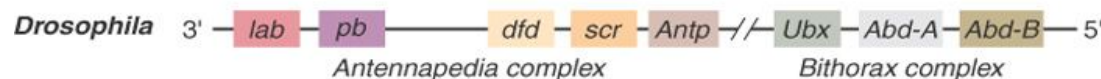
**Д  
е  
т  
е  
р  
м  
и  
н  
а  
ц  
и  
я**

**Вероятно, процесс детерминации начинается в бластуле, а закрепляется при появлении осевых структур и приурочен к стадии поздней гастрюлы.**

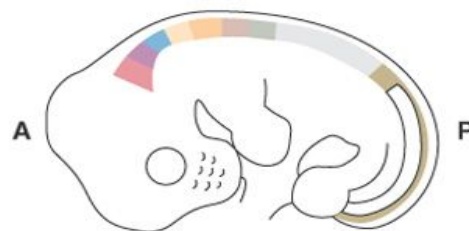
# НОХ (гомеобоксные) гены руководят формированием плана тела, устанавливая разграничение головного и хвостового отделов.



Нох гены консервативны в эволюционном ряду.

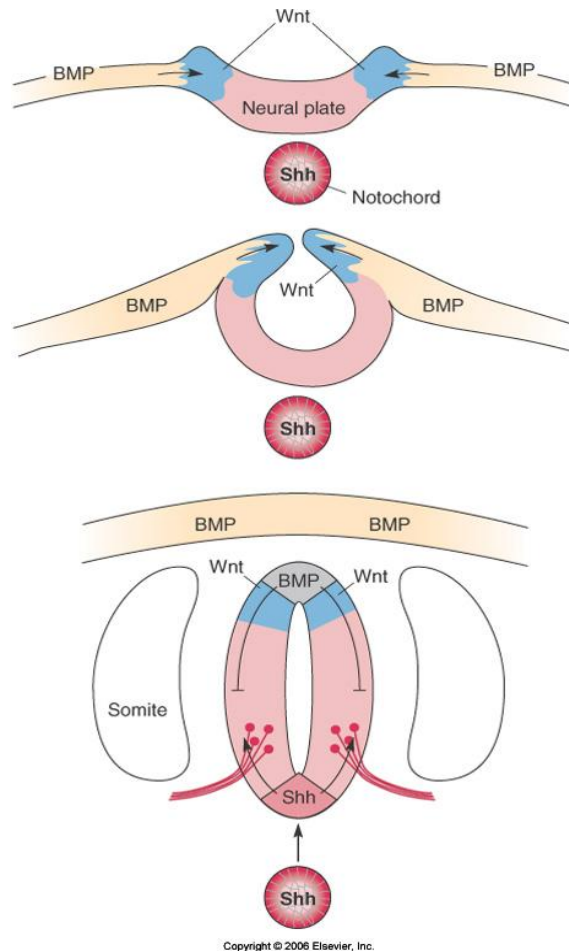
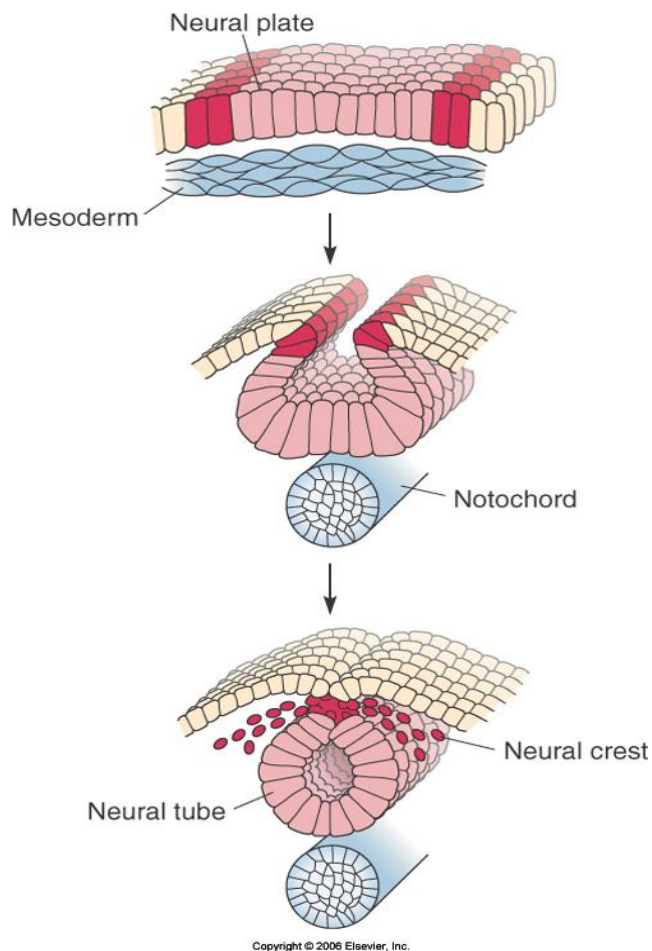


Они имеют сходную пространственную организацию и сходный порядок вдоль хромосом





**Дорзо-вентральный паттерн в нервной трубке  
устанавливают BMPs и WNT со стороны эпидермиса и  
Shh (Sonic hedgehog), который экспрессируется в  
базальной пластинке и нотохорде.**



**D**



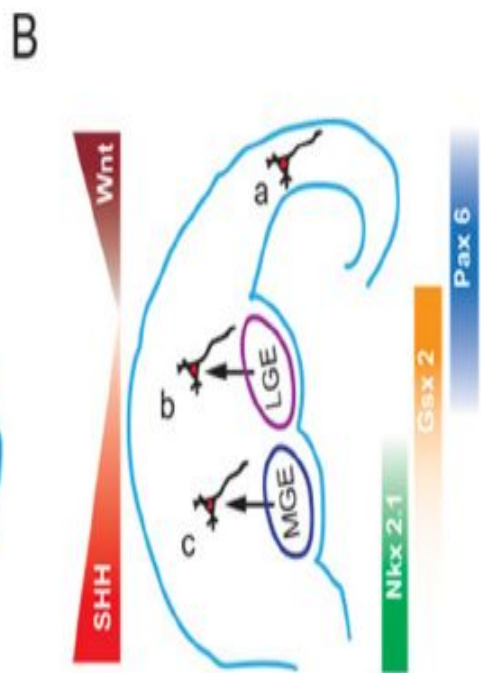
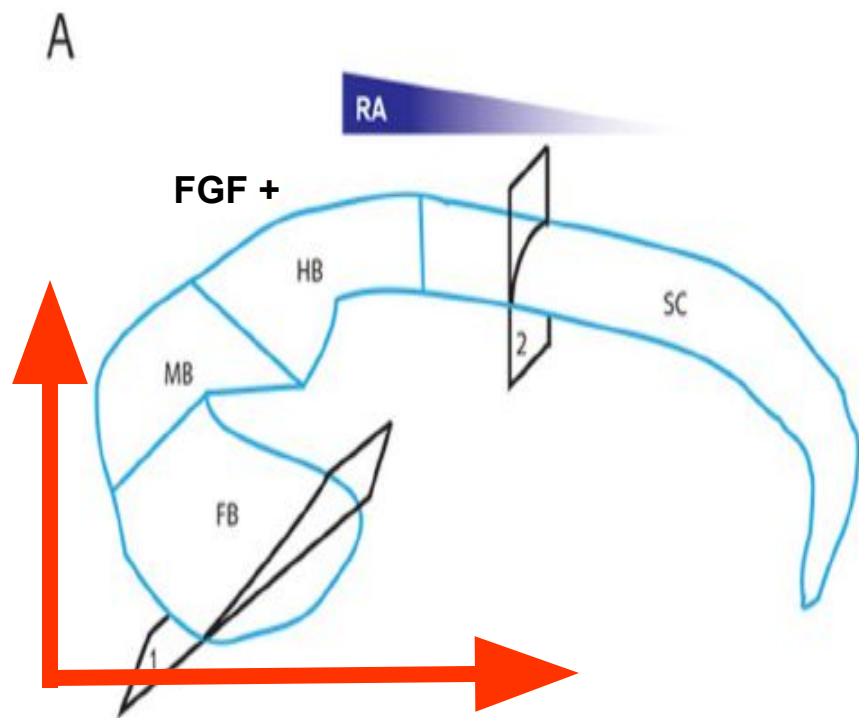
**V**

**Гомеобоксные гены, участвующие в этих процессах:  
Nkx2.2, Nkx6.1, Pax6, Pax7, Dbx1, Dbx2 и др.**

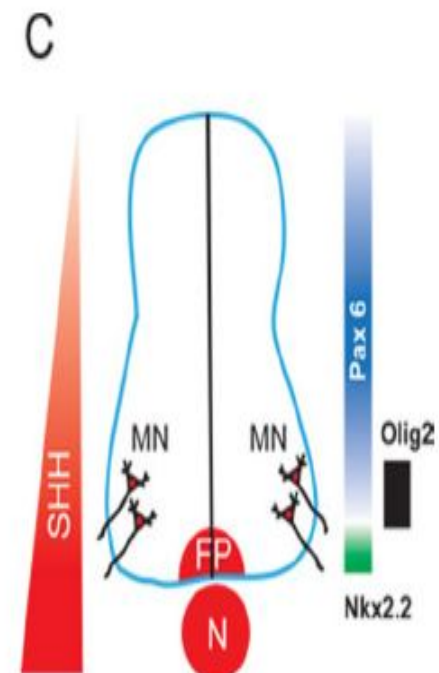
# Градиенты многих морфогенов и транскрипционных факторов координируют структурную организацию мозга

Liu and Zhang

Page 20

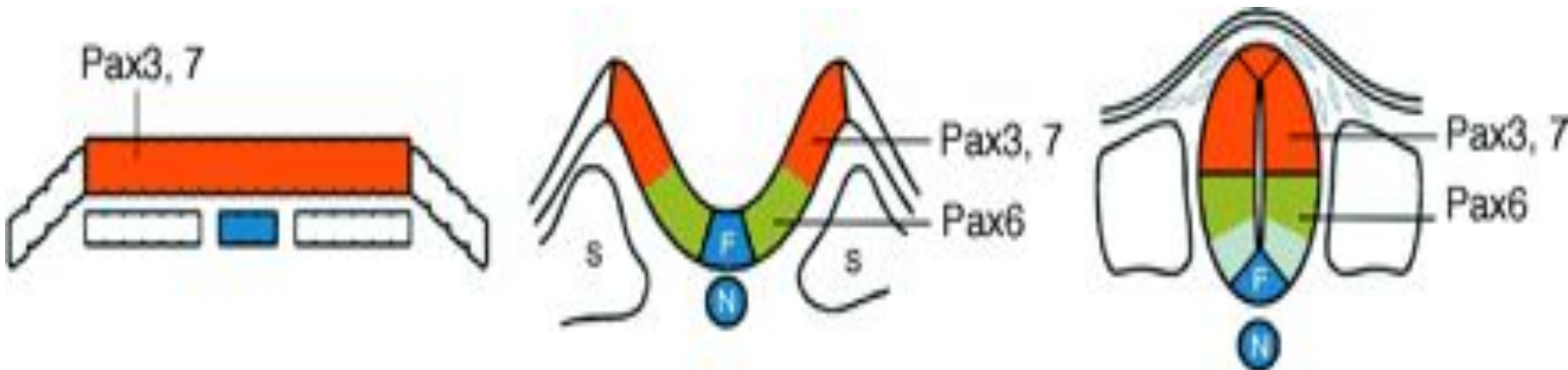
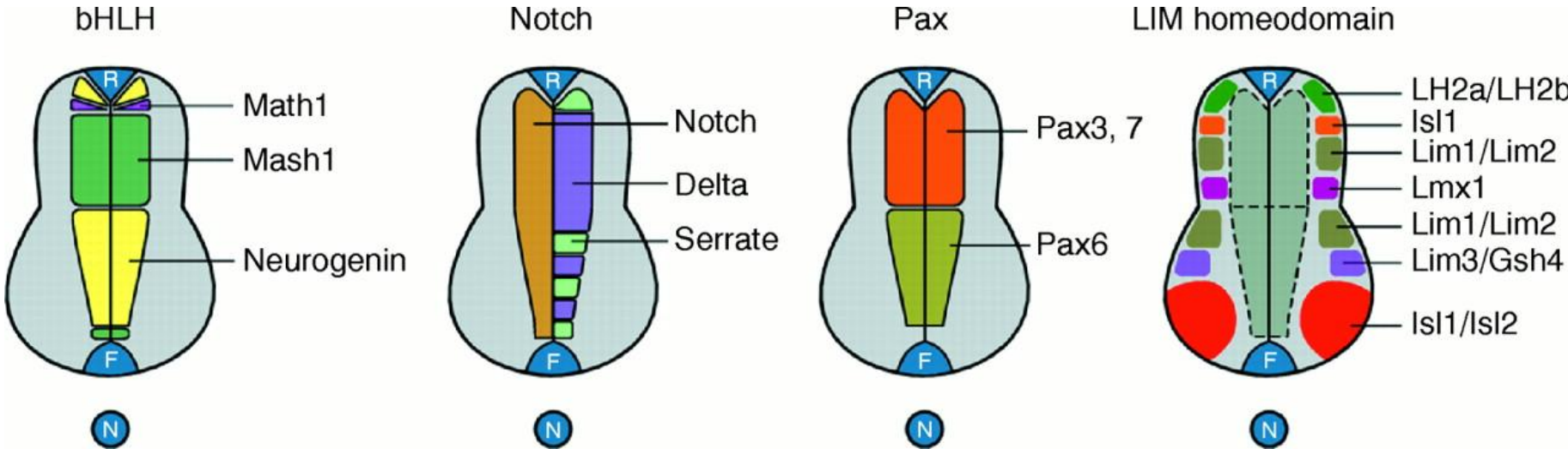


Уровень переднего мозга



Уровень спинного мозга

# Распределение транскрипционных факторов и сигнальных молекул в развивающейся нервной трубке меняется во времени.



**Важную роль в развитии и формировании структур переднего мозга играют регуляторные гены кодирующие транскрипционные факторы**

**Paх6 – Paired box gene 6**

**Otx1, 2 - Orthodenticle family genes**

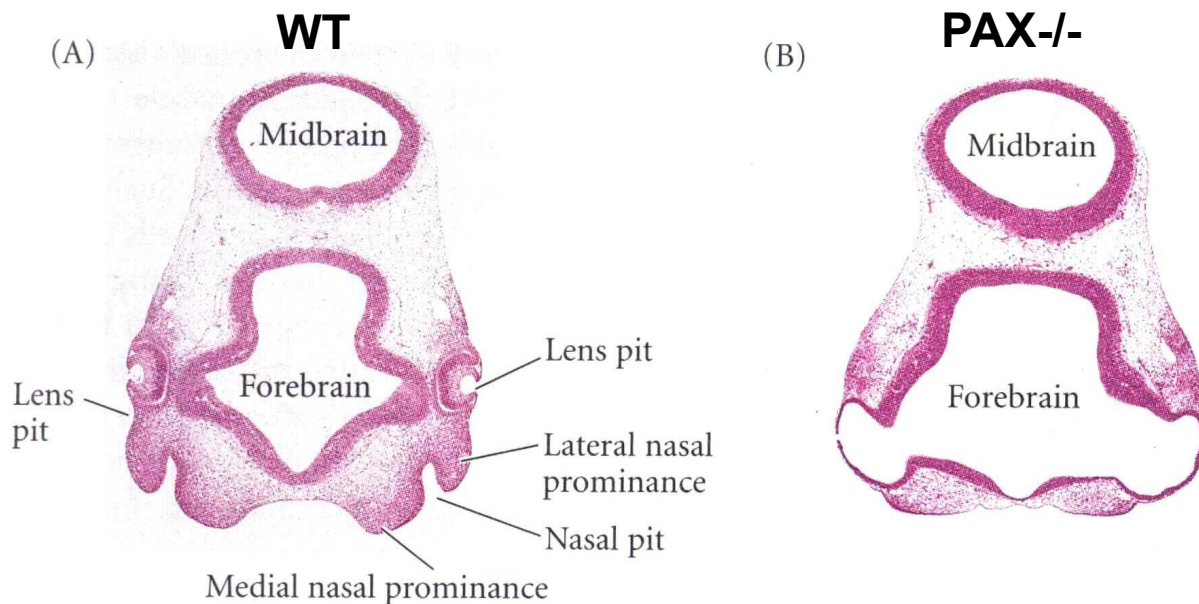
**Dlx1, 2, 5 - Distal-less family genes**

**Emx1,2 - Empty-spiracles family gene**



**Pax6 – Paired box gene 6** играет важную роль в развитии НС, «мастер ген» для развития глаза и др.

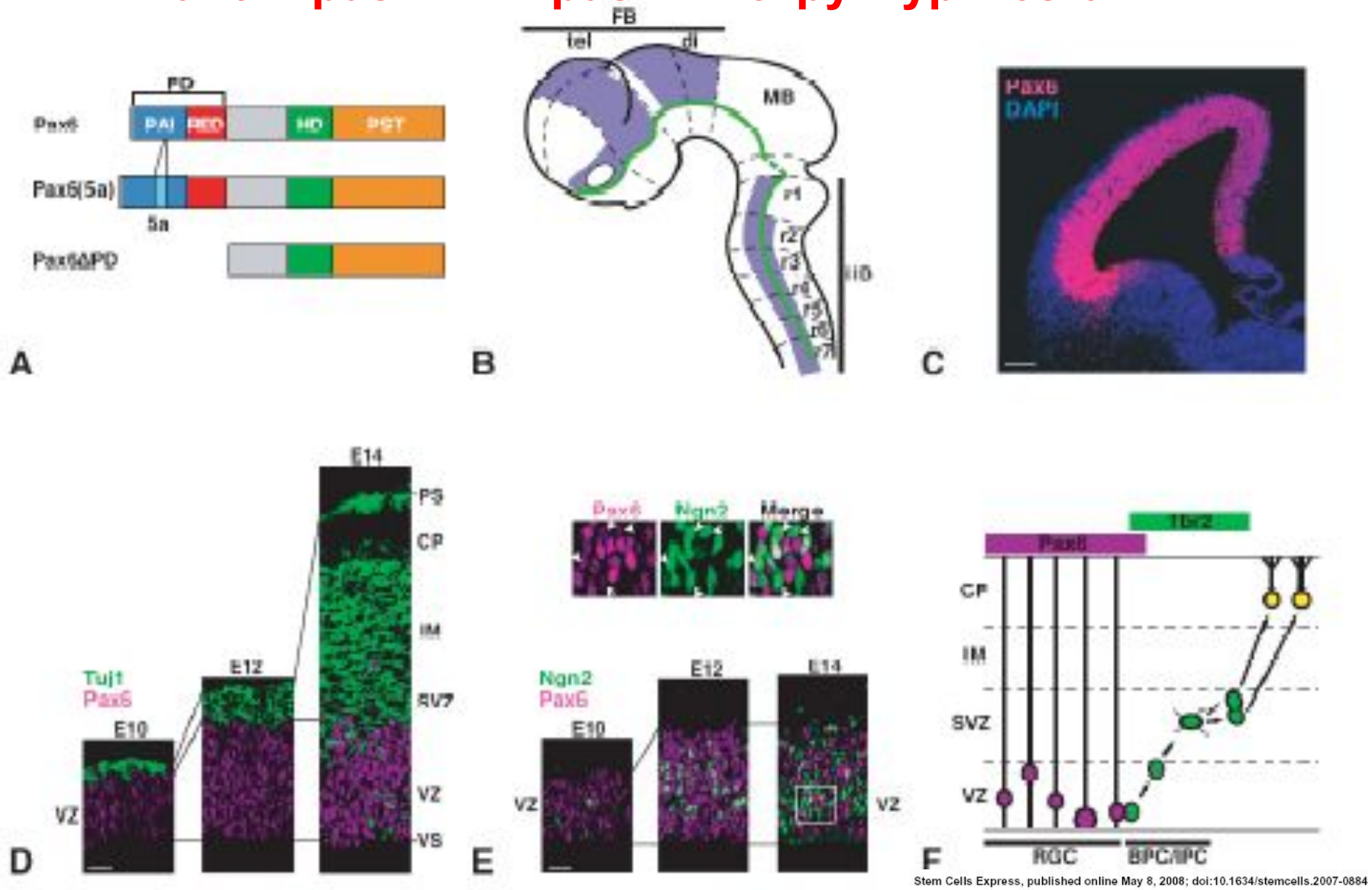
**Pax6 участвует в индукции оптических и назальных структур у зародыша крысы**



**Figure 6.2**  
Induction of optic and nasal structures by Pax6 in the rat embryo. (A, B) Histology of wild-type (A) and homozygous *Pax6* mutant (B) embryos at day 12 of gestation shows induction of lenses and retinal development in the wild-type embryo, but neither lens nor retina in the mutant. Similarly, neither the nasal pit nor the medial nasal prominence is induced in the mutant rats. (C) Newborn wild-type rats show prominent nose as well as (closed) eyes. (D) Newborn *Pax6* mutant rats show neither eyes nor nose. (From Fujiwara et al. 1994; photographs courtesy of M. Fujiwara.)



# Рax6 в развитии разных структур мозга

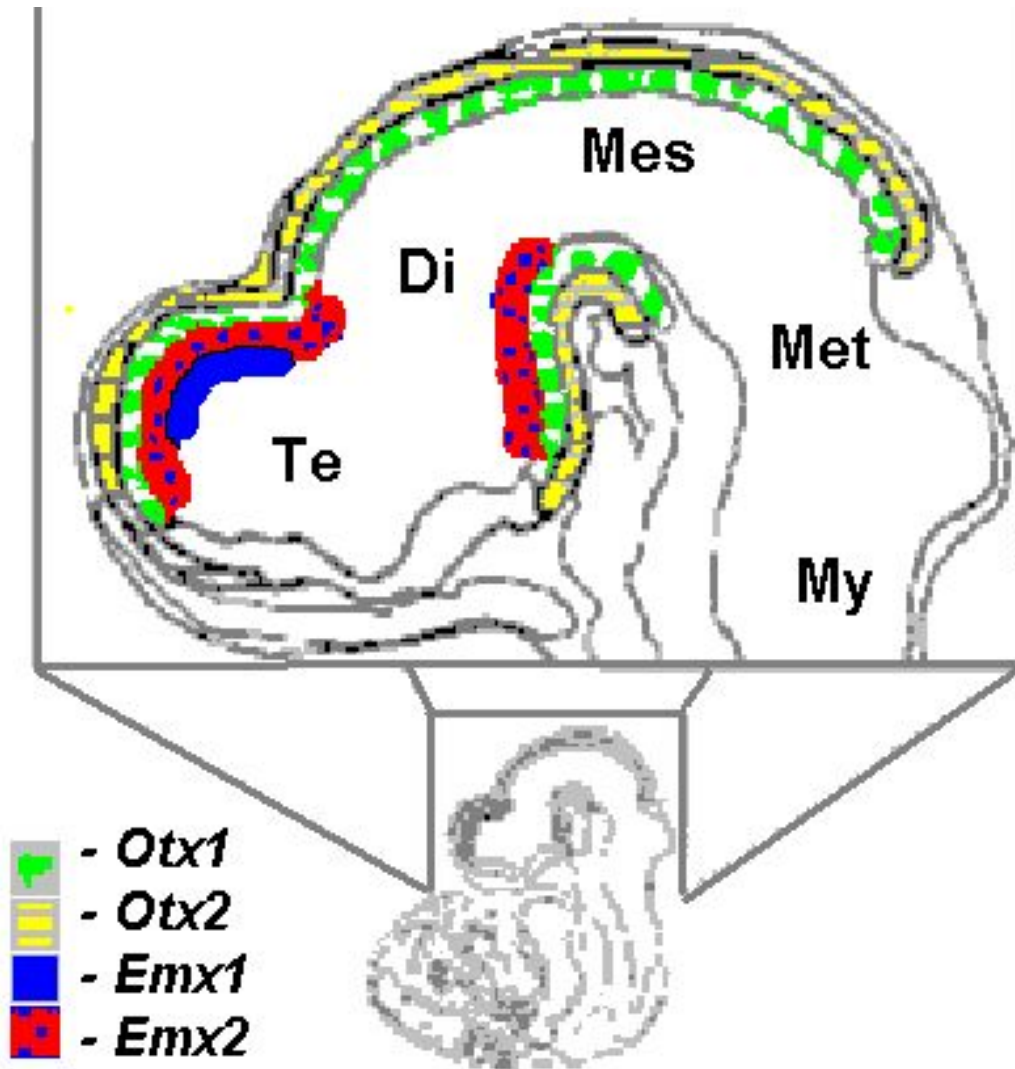


STEM CELLS®

ISSUE-SPECIFIC STEM CELLS

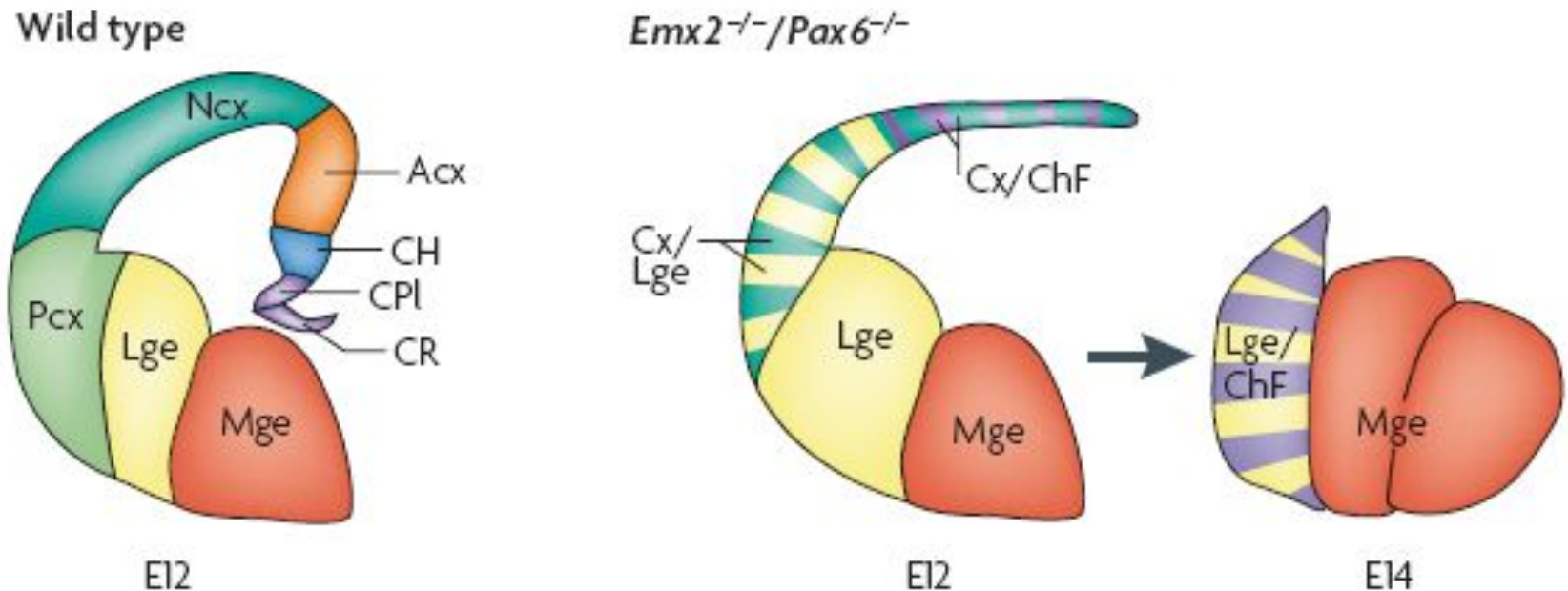
Pax6 Transcription Factor Contributes to Both Embryonic and Adult Neurogenesis as a Multifunctional Regulator

Noriko Osumi<sup>1\*</sup>, Hiroshi Shinohara<sup>1</sup>, Keiko Numayama-Tsuruta<sup>1,2</sup>, and Motoko Mackawa<sup>1,3</sup>



**Empty-spiracles family gene** - *Emx2* экспрессия появляется в вентрикулярной герминальной зоне, ранний маркер неокортекса (E8.5), играет роль в кортикальном нейрогенезе. *Emx2* экспрессируется в основном во всех кортикальных нейронах, которые мигрируют, пролиферируют, дифференцируются и уже дифференцированных и затем исчезает.

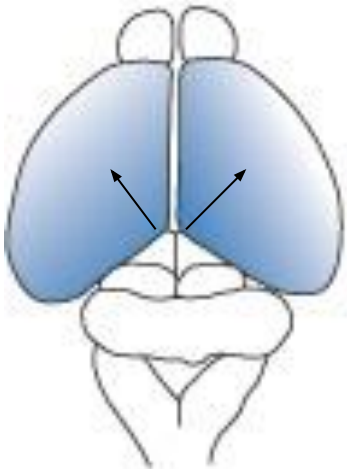
# У мышей нокаутных по *Emx2/Pax6* не формируется неокортекс



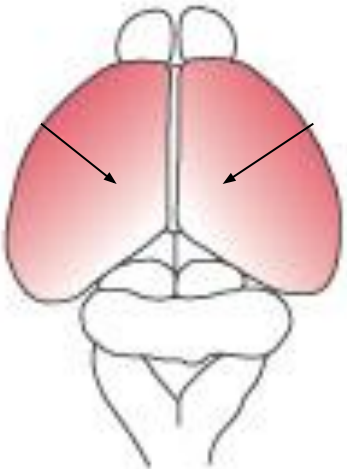
***Emx2*, *Pax6*, *Lhx2* and *Foxg1* have crucial roles in the specification of neocortical progenitors**

# Градиенты транскрипционных факторов в неокортексе

Emx2

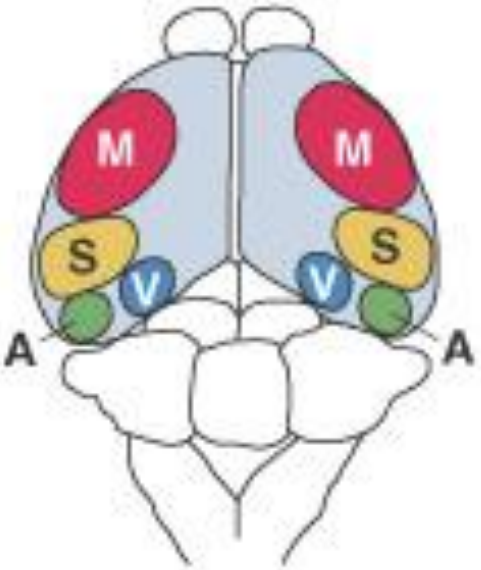


Pax6

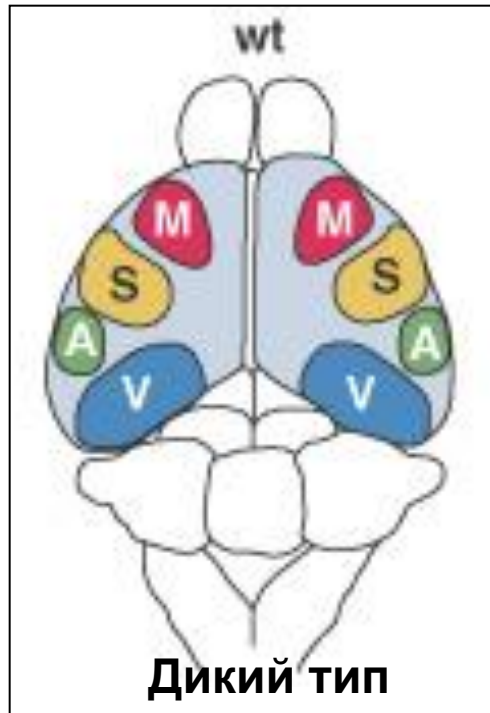


Транскрипционные факторы Emx2 и Pax6 определяют специфичность представительства сенсорных модальностей по коре мозга.

Emx2

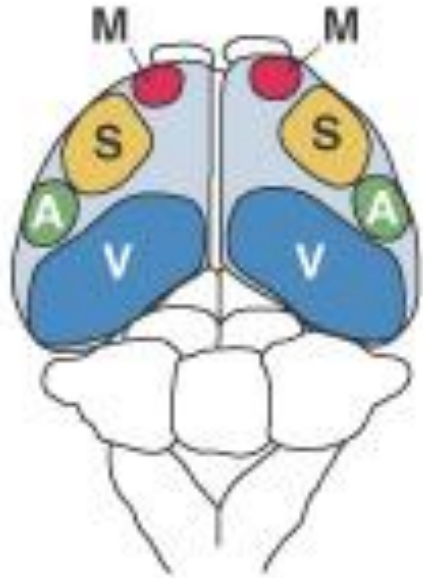


wt



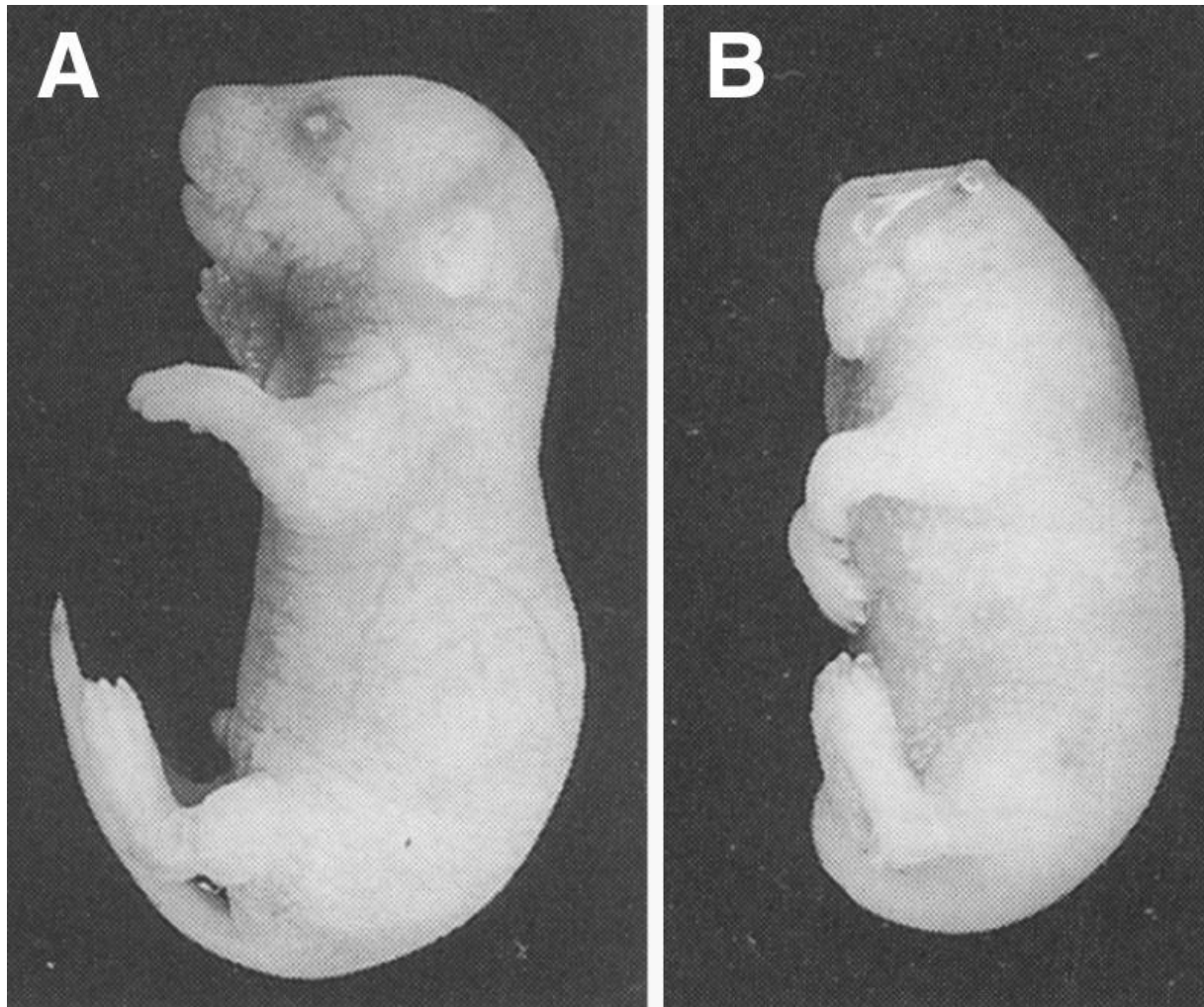
Дикий тип

Pax6<sup>-/-</sup>





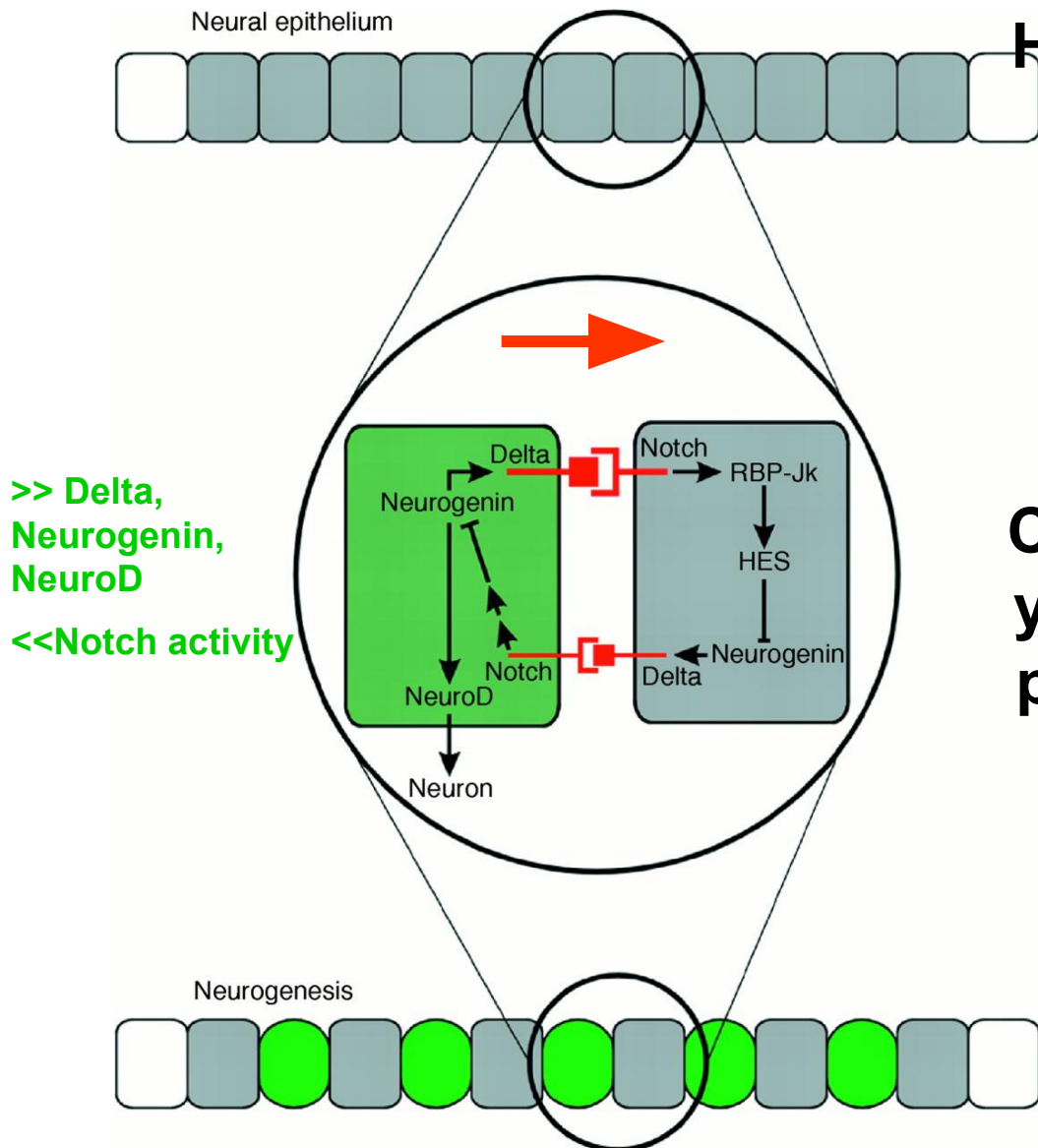
**Orthodenticle family genes - *Otx2* ген в развитии переднего мозга и передней части головы.** Делеция гена *otx2* у мышей приводит к утрате передних отделов, хотя сохраняются структуры заднего мозга (анэнцефалия)



(From Matsuo et al., 1995)



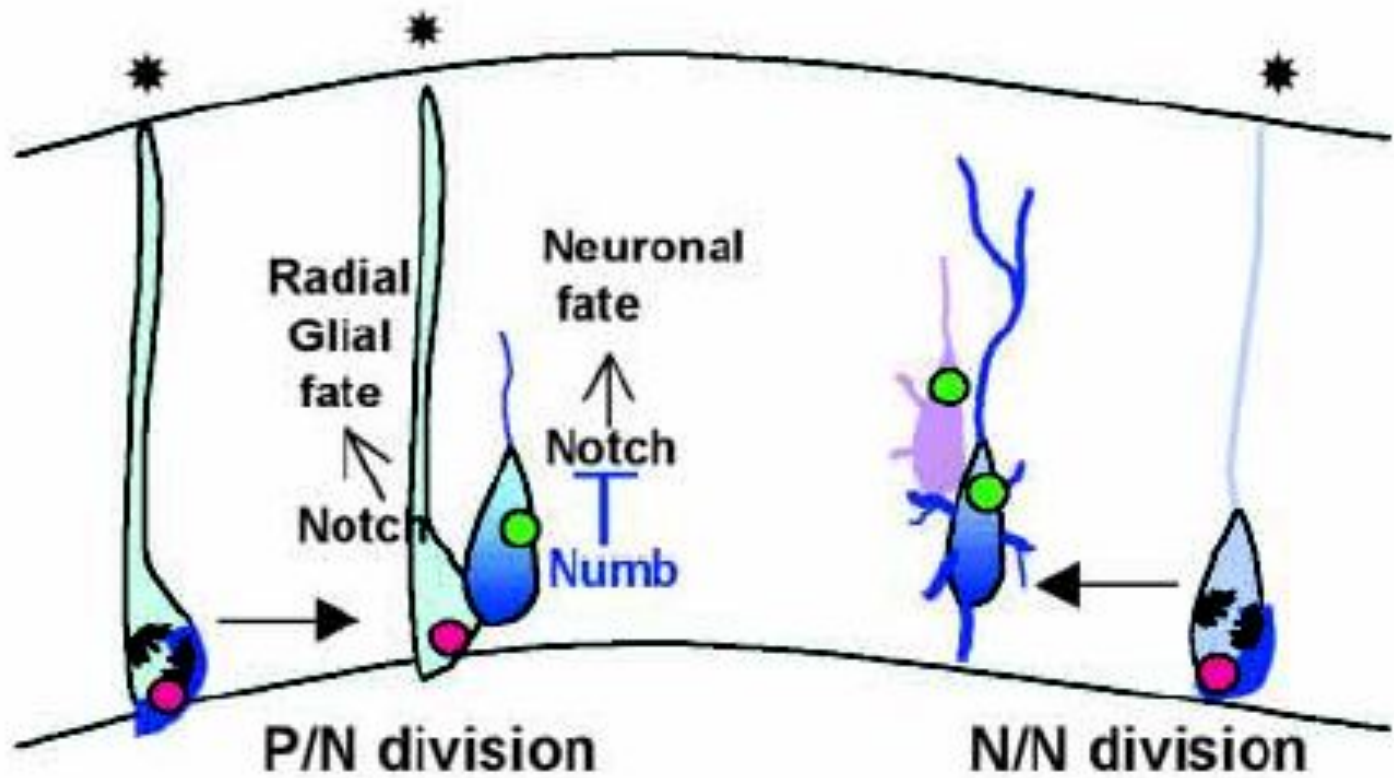
# Сигнальная система Notch/Delta регулирует латеральное торможение в соседних клетках при нейрогенезе.



На эктодерме дрозодилы установлено, что Notch/Delta сигнальная система определяет дифференцировку в нейробласты.

Судьба клетки зависит от уровня активности Notch рецепторов. У мутантов Notch<sup>-/-</sup> все пронеуральные клетки развиваются в нейробласты.

***Numb* ингибитор Notch. Ассиметричное распределение *Numb* определяет судьбу клетки при делении стволовых нейроэпителиальных клеток и нейробластов неокортекса.**



**E13**

- $\beta$ -tubulin III
- Nestin
- Numb
- P=progenitor
- N=neuron
- PN=neuronal progenitor
- \*= radial glial progenitor

# Дифференцировка нейрона регулируется множеством факторов

Input from environment  
CSF, meninges

Neuronal feedback

Notch signaling **ON** → Proneural genes ↓

Shh signaling **ON** → Cell cycle ↑

Wnt signaling **ON** → Cell cycle ↑

Inheritance of cell fate determinants

Silencing of proneural genes  
miR, epigenetic modification

Patterning → TF expression

Input from environment  
CSF, meninges, blood vessels, afferents

Neuronal feedback

Notch signaling **OFF** → Proneural genes ↑

Shh signaling suppression → Differentiation

Wnt signaling **ON** → Differentiation

Inheritance of cell fate determinants

Silencing of NPC TF expression  
miR, epigenetic modification

Sequential TF expression

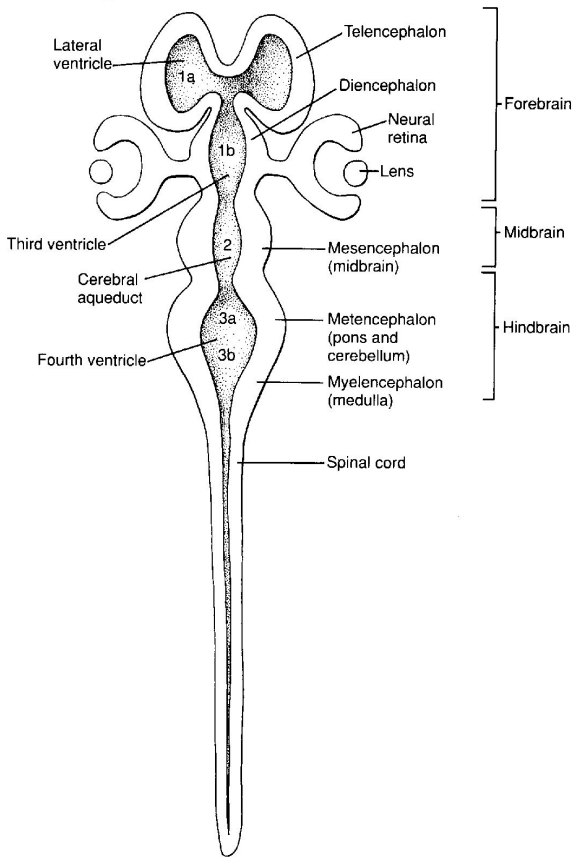
Neural progenitor



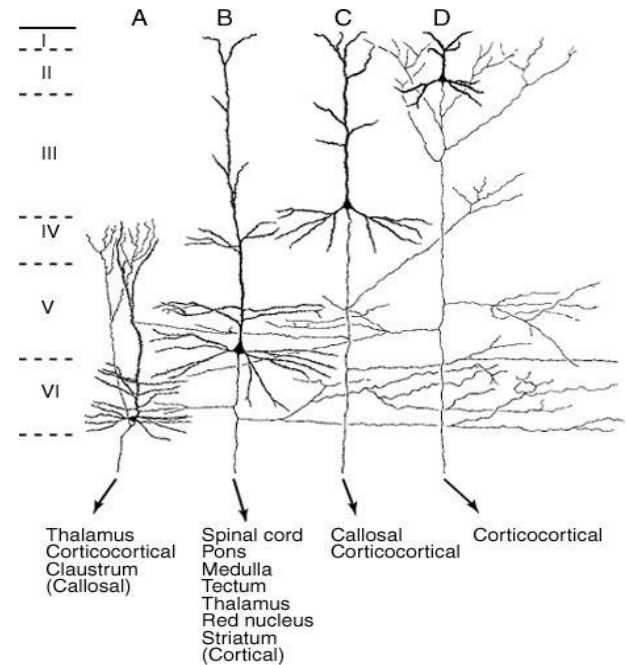
Neuron



# Дифференцировка нервных клеток в развивающейся нервной системе происходит в разных структурах в разное время. Это явление называется- **гетерохрония**



Созревание постмитотических нейронов включает в себя целый комплекс процессов, завершающийся установлением специфических связей между нейронами. Основными критериями дифференцировки нейронов, т.е. возникновение их структурных фенотипических различий, являются особенности роста и ветвления их отростков - аксонов и дендритов.

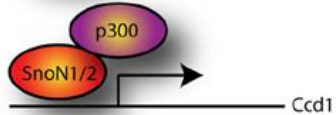


# Дискретные транскрипционные факторы в пространстве и времени регулируют полярность нейрона и морфогенез

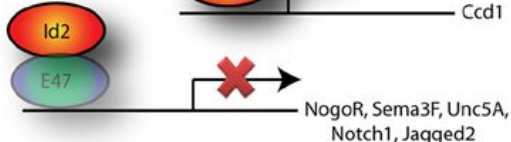
Поляризация



Рост аксона



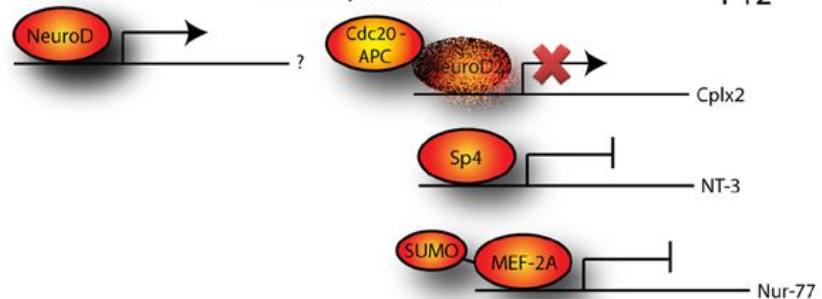
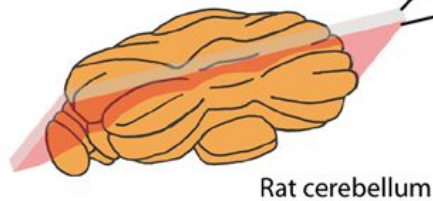
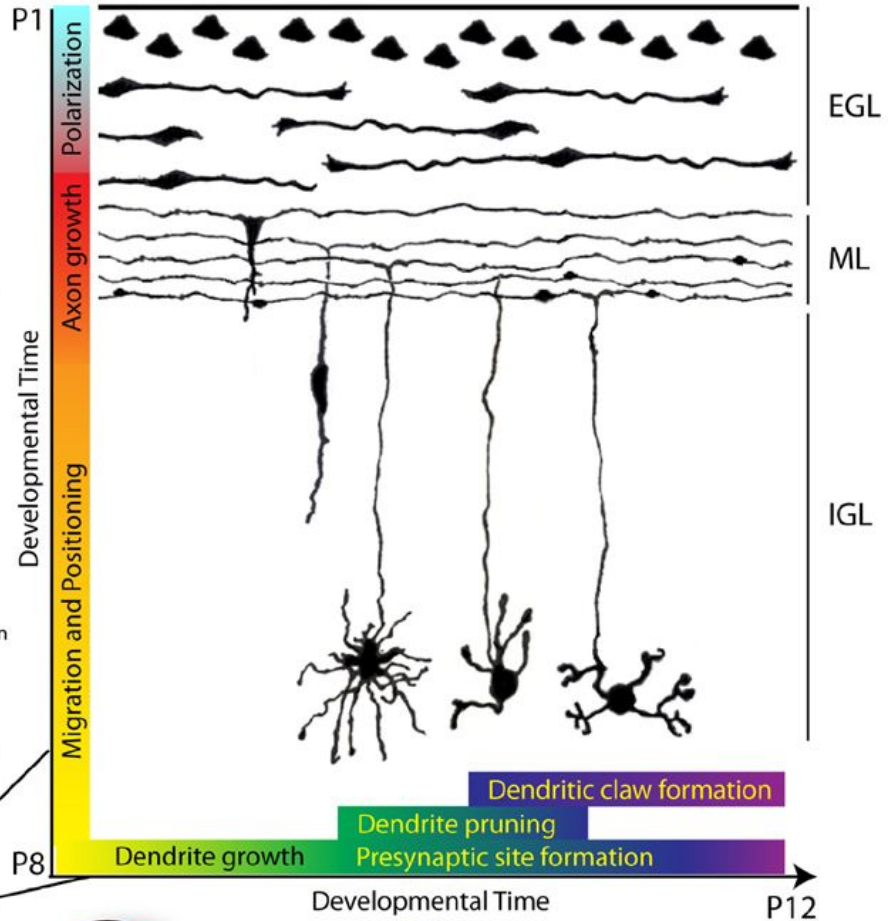
Миграция  
рост аксона



Миграция  
рост аксона

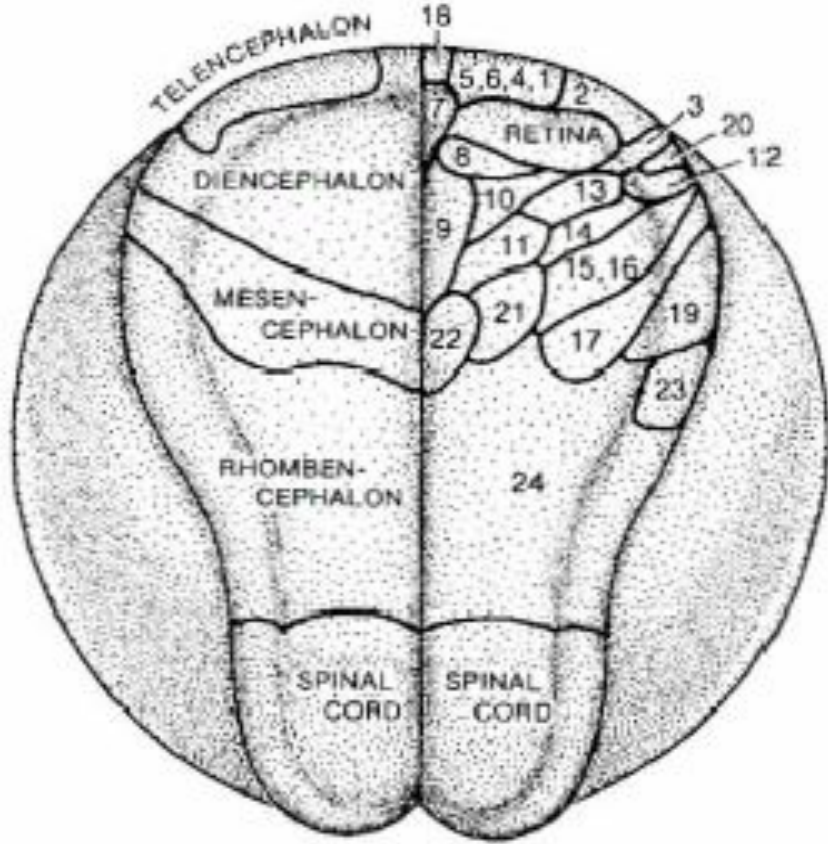


Блок миграции  
и развитие  
дендритов

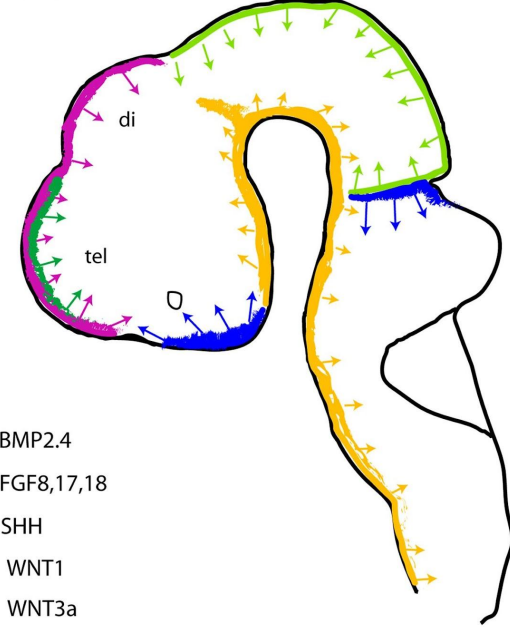




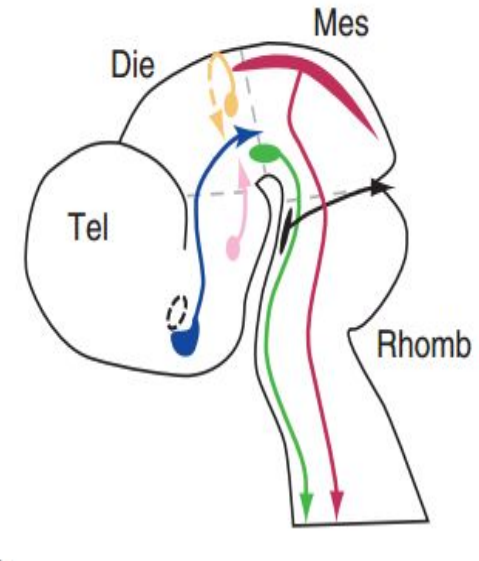
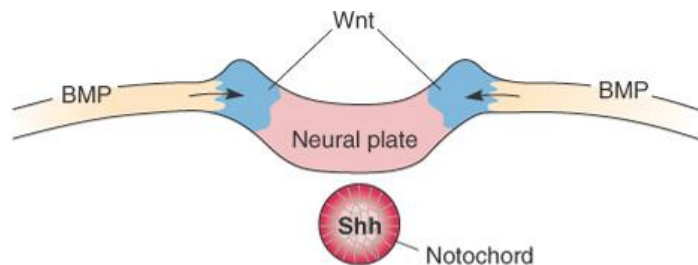
# Аксоны пионеры (pioneer axon) прокладывают пути на ранних стадиях формирования мозга (Э 9-10 сут).



rostral ----- caudal

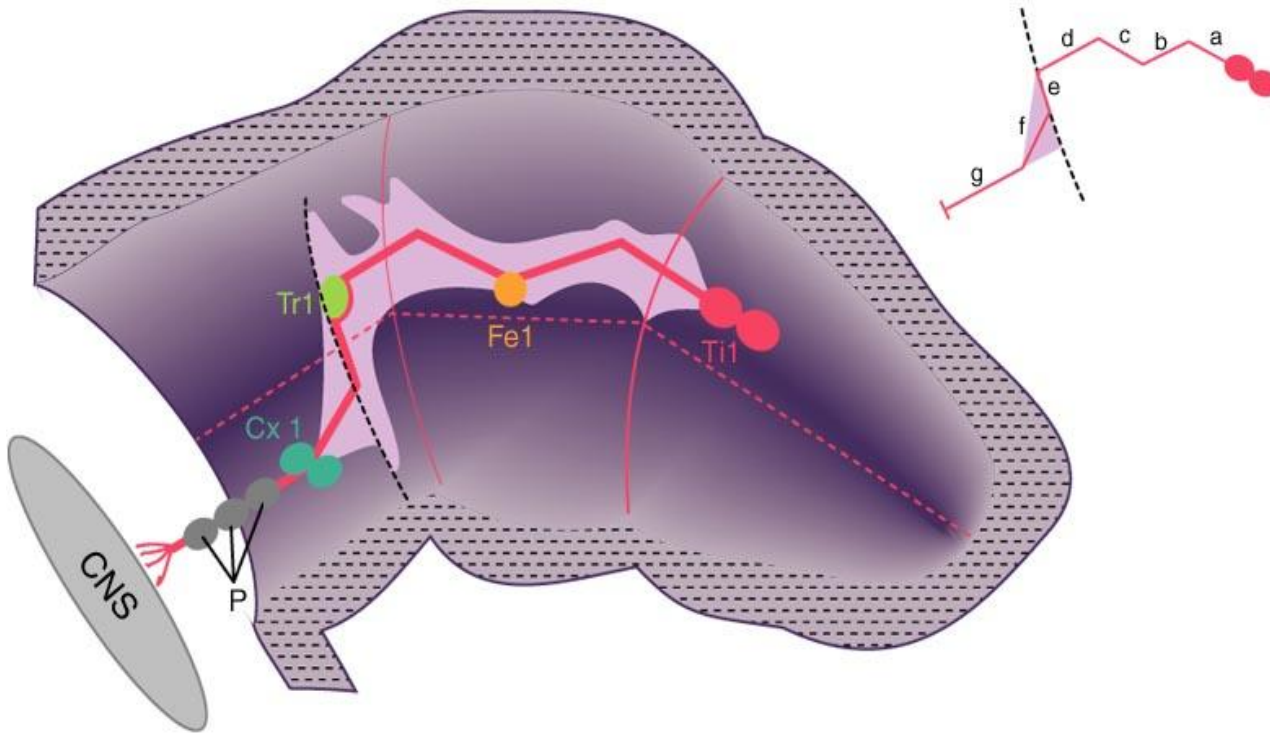


Пути для миграции конуса роста могут быть границы компартментов



# Навигация аксона- пионера с помощью нейронов ориентиров

A



Нейроны **Ti 1** лапки кузнечика посылают аксоны в ЦНС

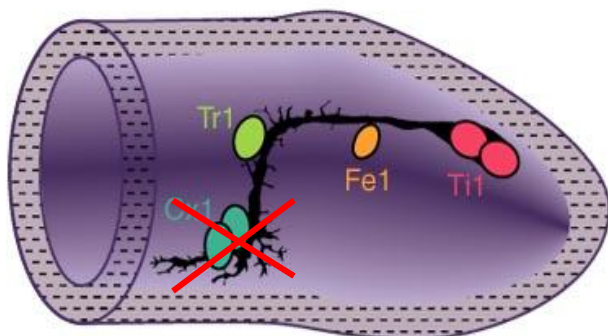
В траектории аксона есть 6 четких изгибов в местах его встречи с локальными метками-ориентирами

Метками могут служить нейроны (Fe 1, Tr 1, Cx1)

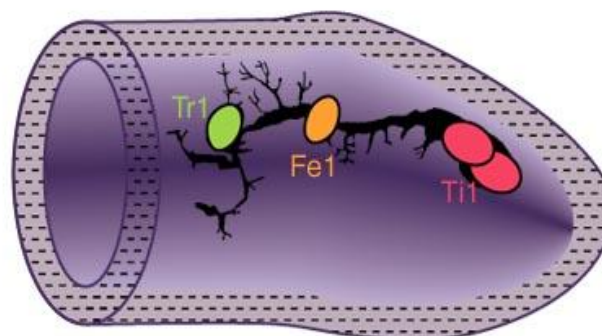
**Удаление Cx1 блокирует рост в ЦНС**

Taghert et al., 1982.

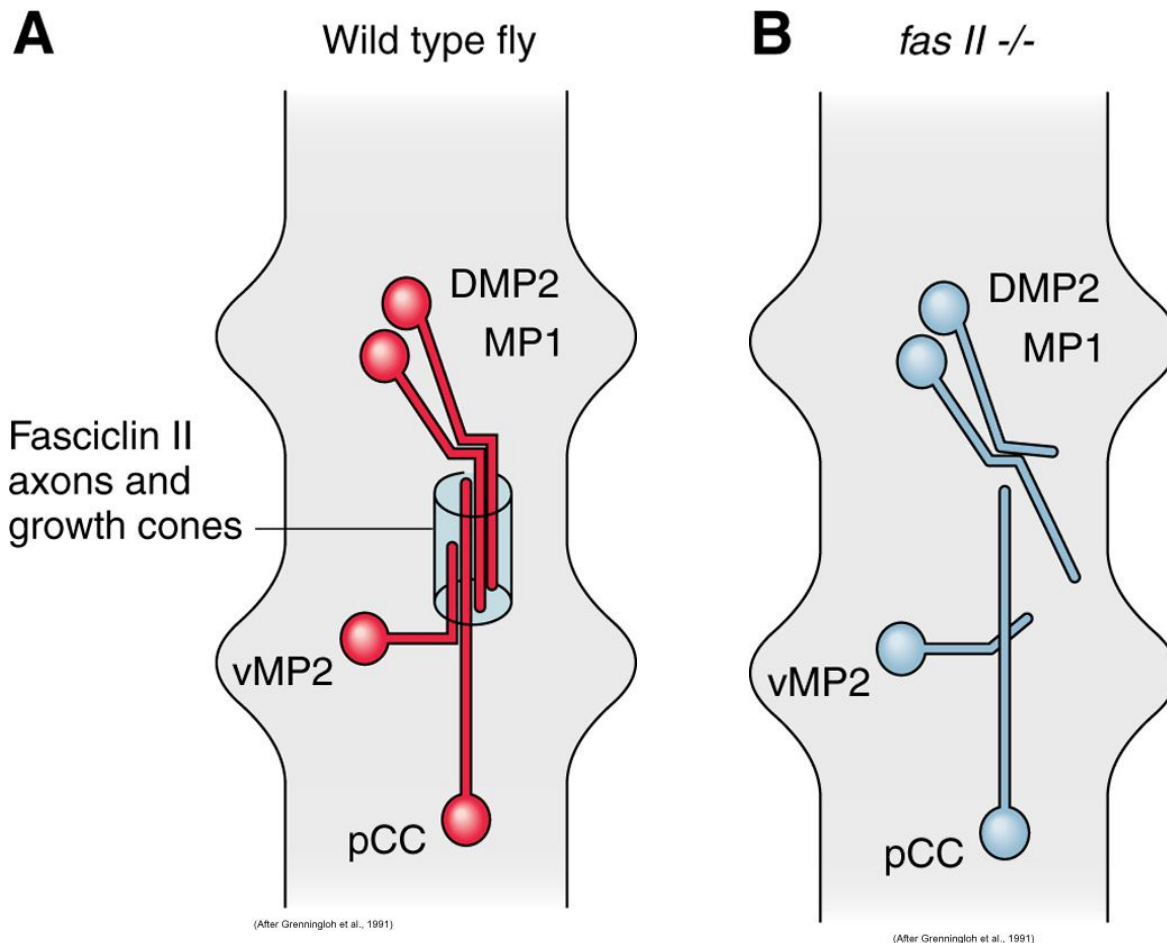
B



C



**По аксонам-пионерам растут другие аксоны и собираются в пучки-фасцикулируют. Много собранных вместе аксонов формируют волоконные тракты и нервы (роль *spontaneous depolarization*).**



**На развивающейся личинке дрозофилы установлена роль САМ- **фасцилина II** в процессе фасцикуляции аксонов (Grenningloh et al. 1991).**

Соответствующие по времени  
воздействия комплексов  
специфических молекулярных  
факторов, являются критичными для  
правильного развития структур мозга  
и дифференцировки отдельных  
нервных клеток

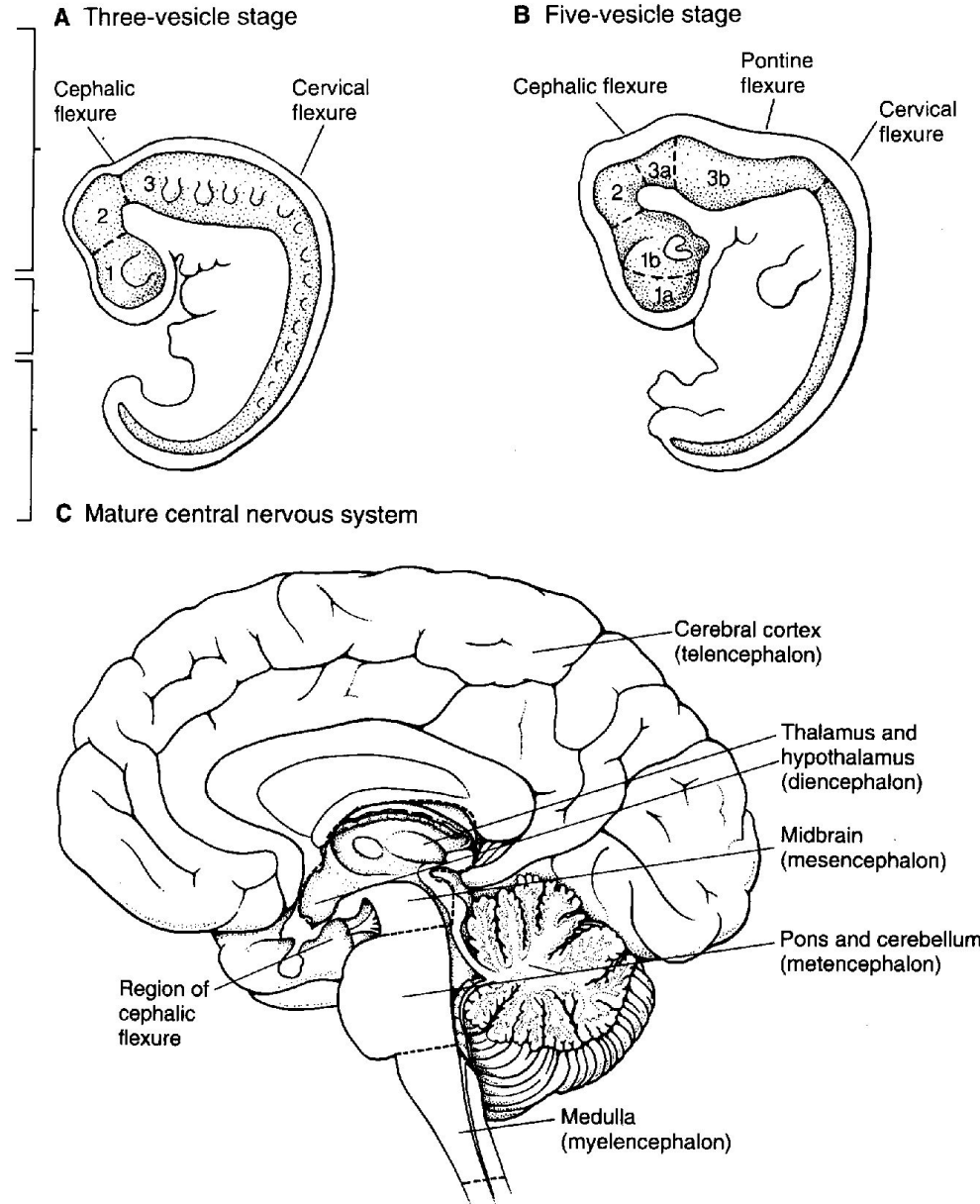
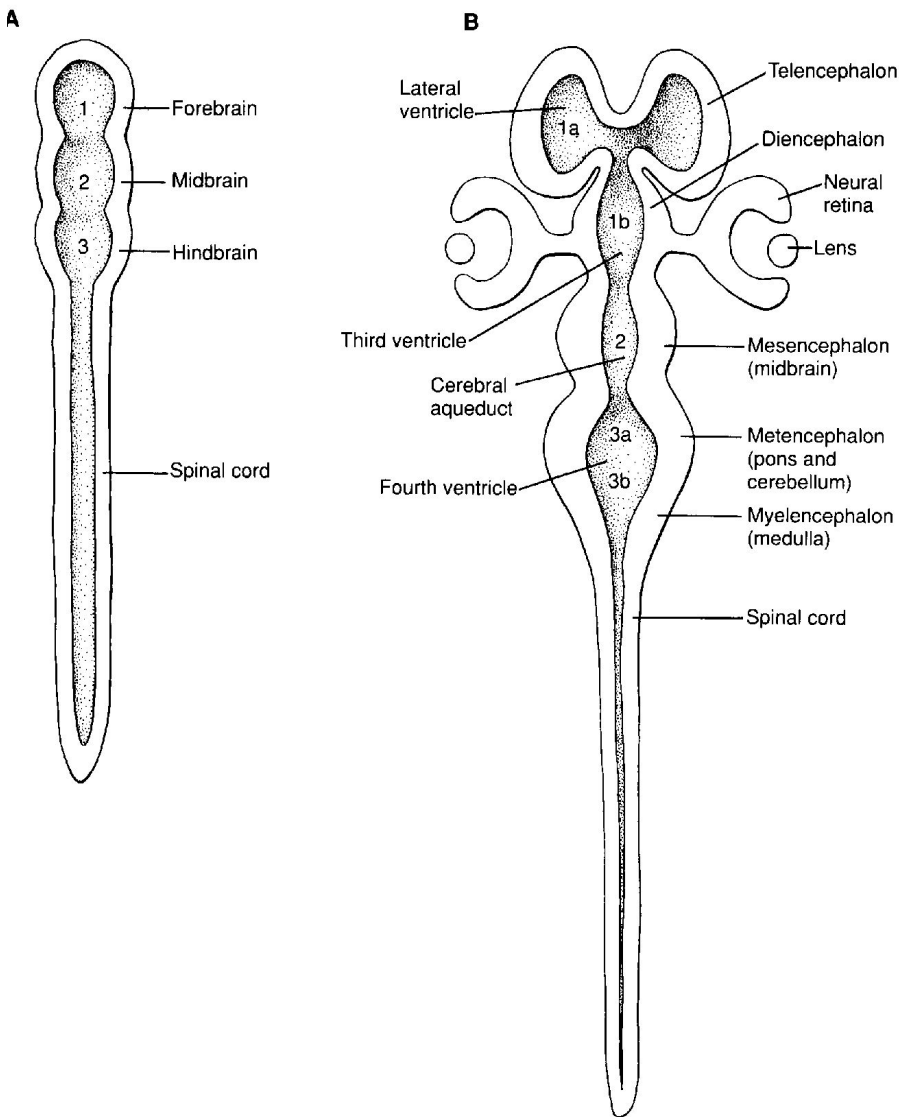
**У млекопитающих нервные клетки формируются из двух источников:**

**1. Нервной трубки**

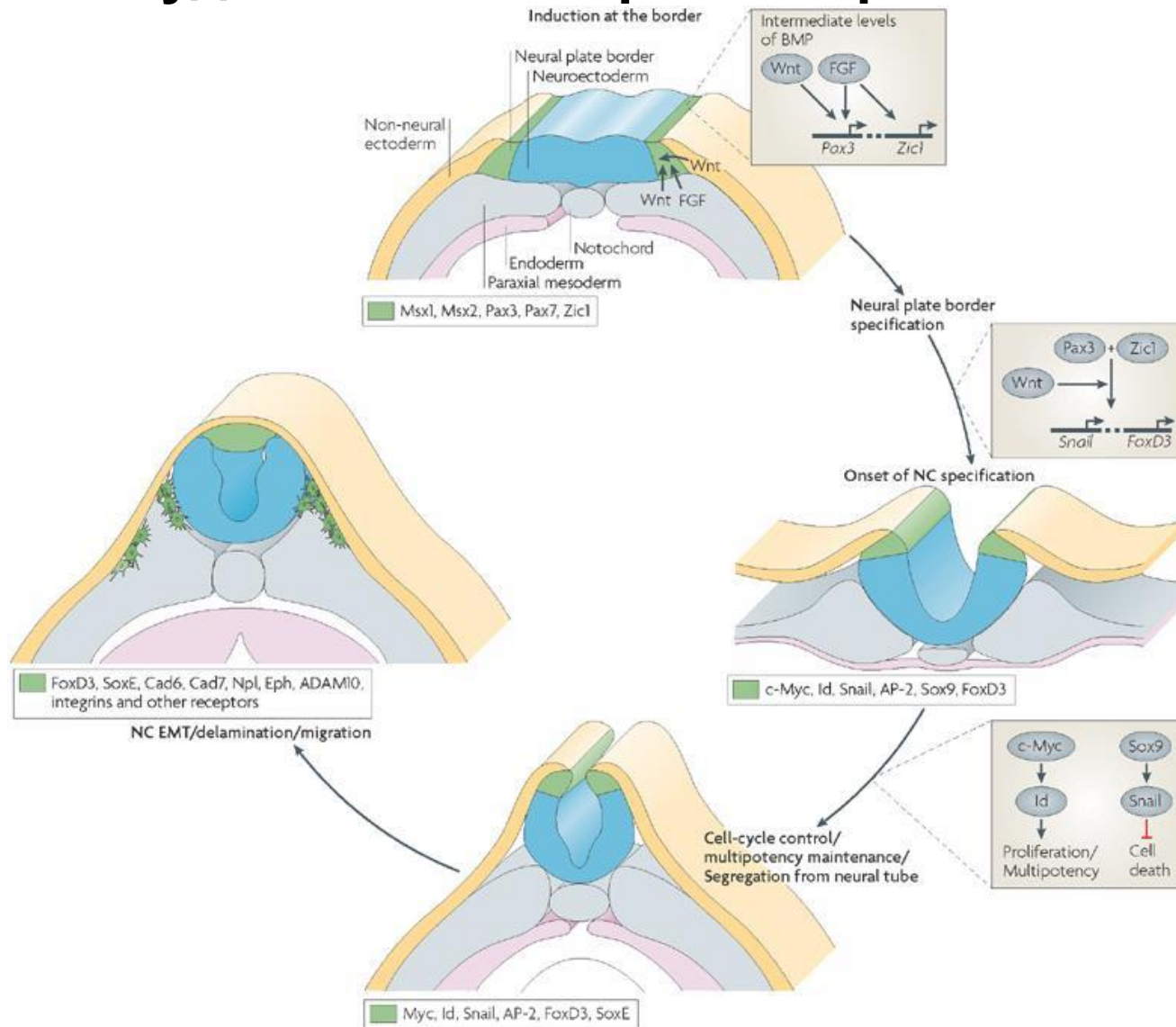
**2. Ганглиозной пластинки (нервного гребня)**



# Из нервной трубки формируется головной и спинной МОЗГ.

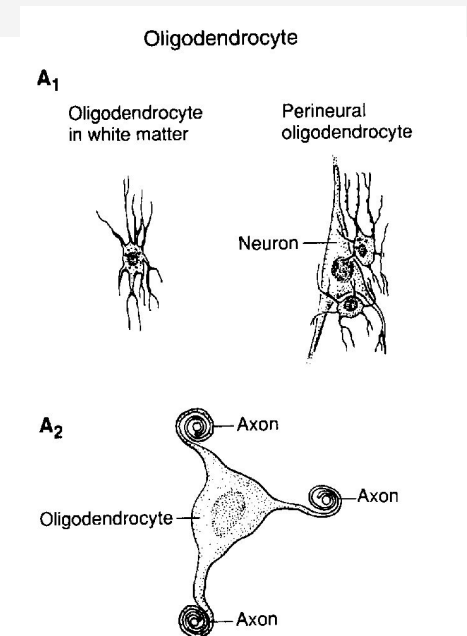
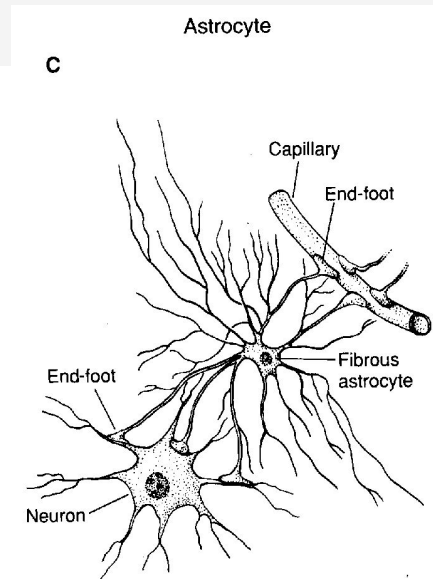
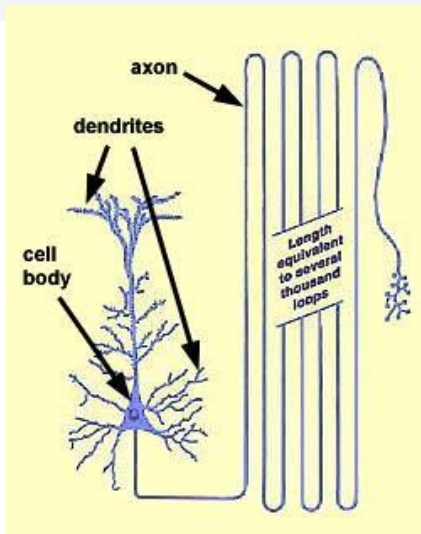
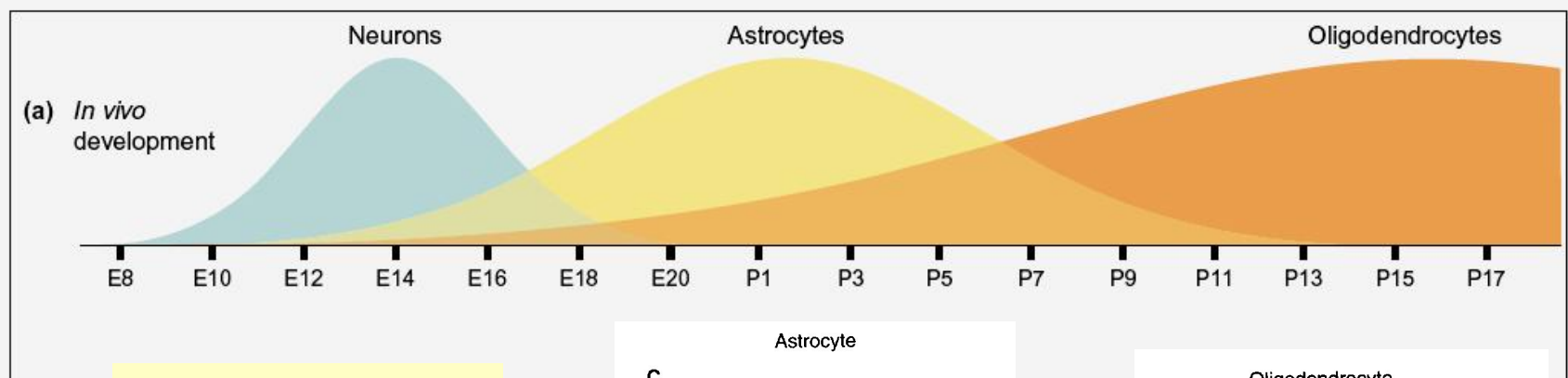


# Судьба клеток нервного гребня.



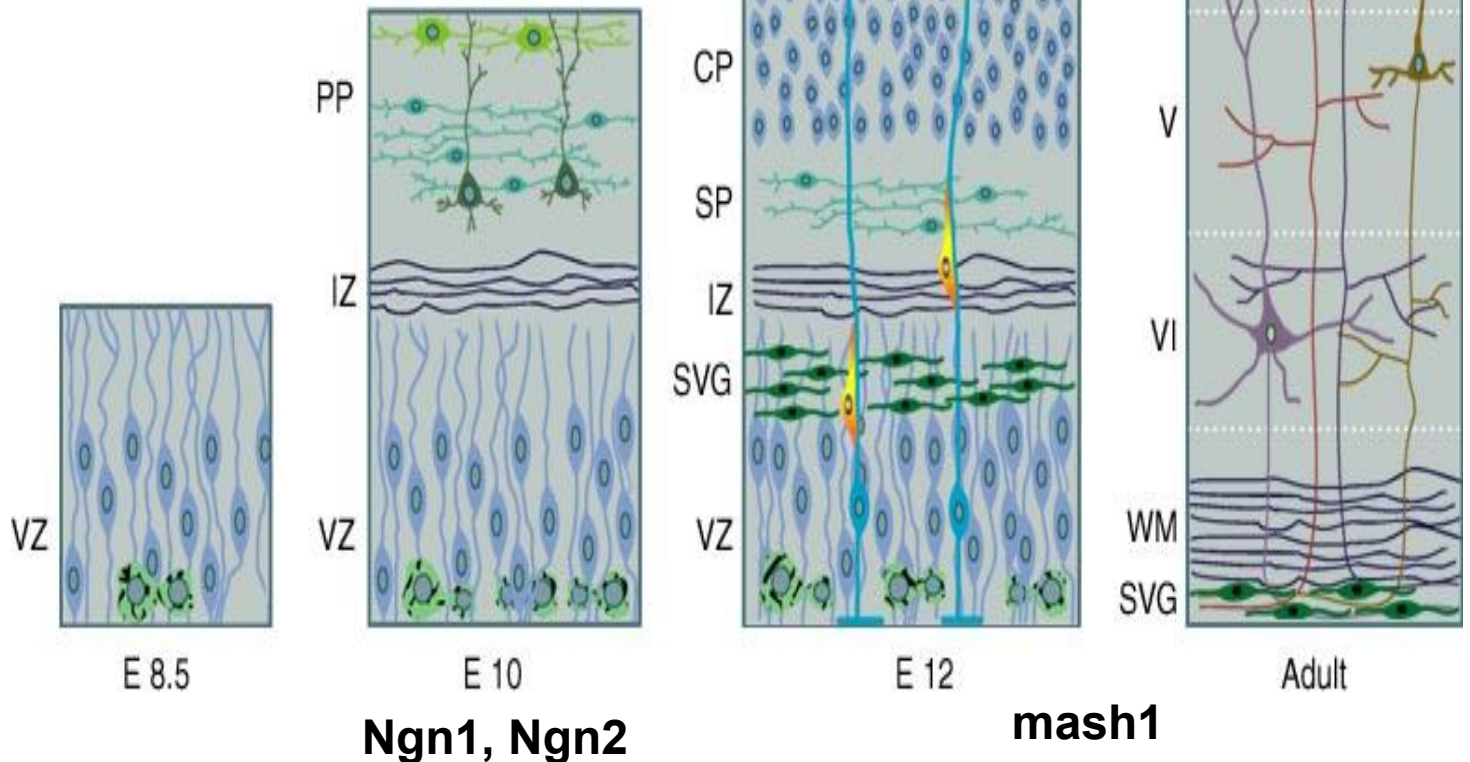
Из нервного гребня формируются клетки периферической нервной системы, вегетативные ганглии, клетки мягкой мозговой оболочки, пигментные клетки, хрящевые клетки, мозговое в-во надпочечников

# Время выхода в дифференцировку разных типов клеток нервной системы



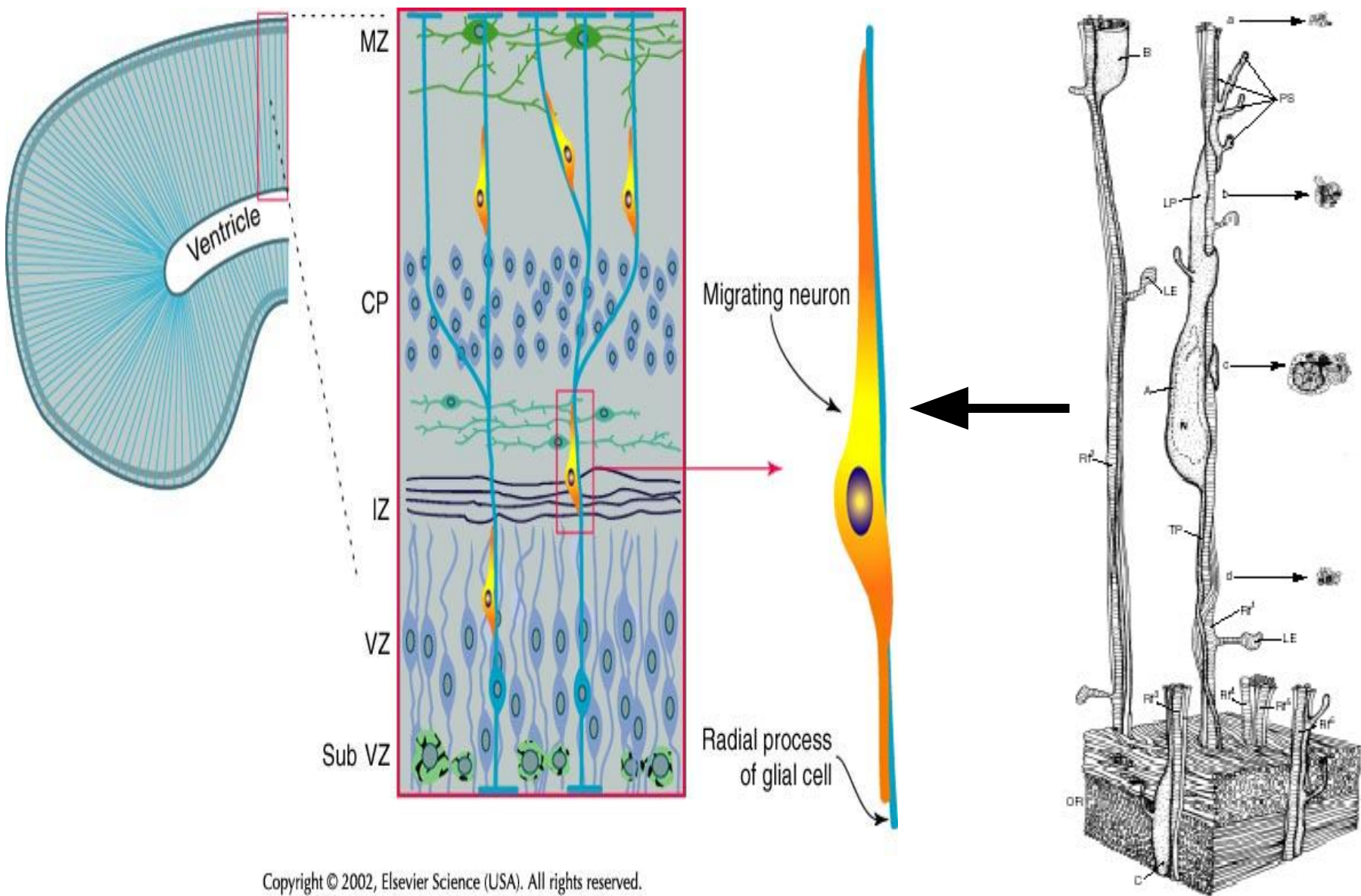
# Развитие коры мозга. Факторы bHLH контролируют пролиферацию и дифференцировку нервных клеток (NeuroD, Ngns, Mash, Olig и др.)

**Ngns** ответственны за образование глутаматергических нейронов, **mash1** дает начало ГАМКергическим и холинергическим нейронам





# Радиальная миграция нейробластов по отросткам клеток радиальной глии.

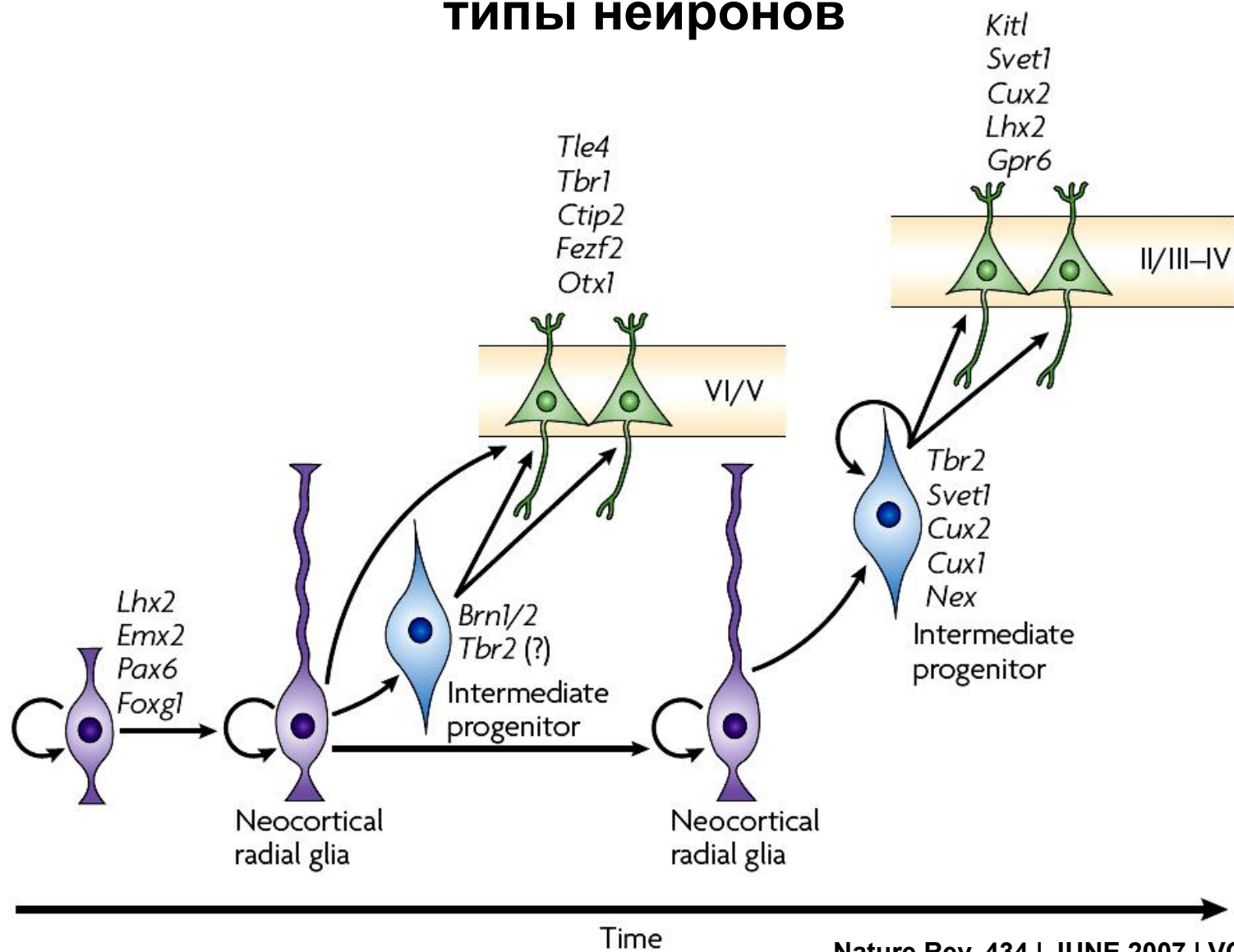


Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

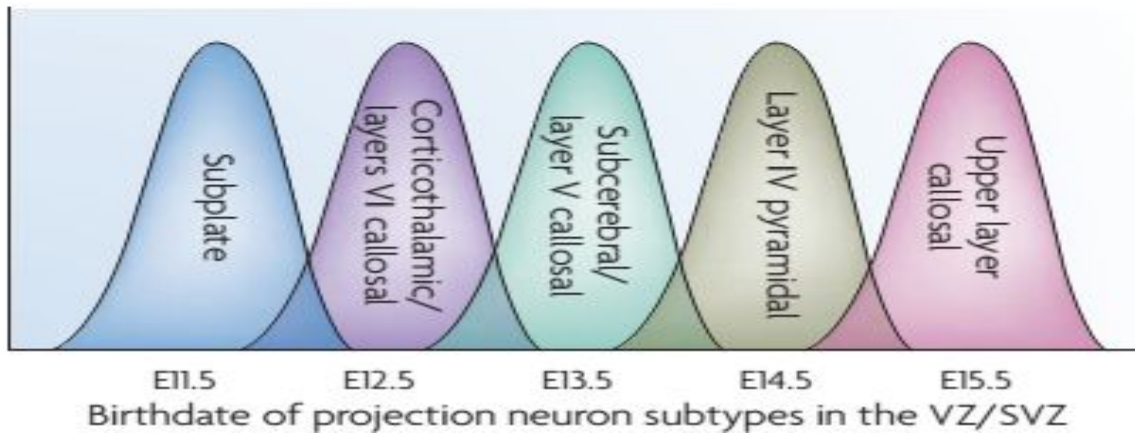
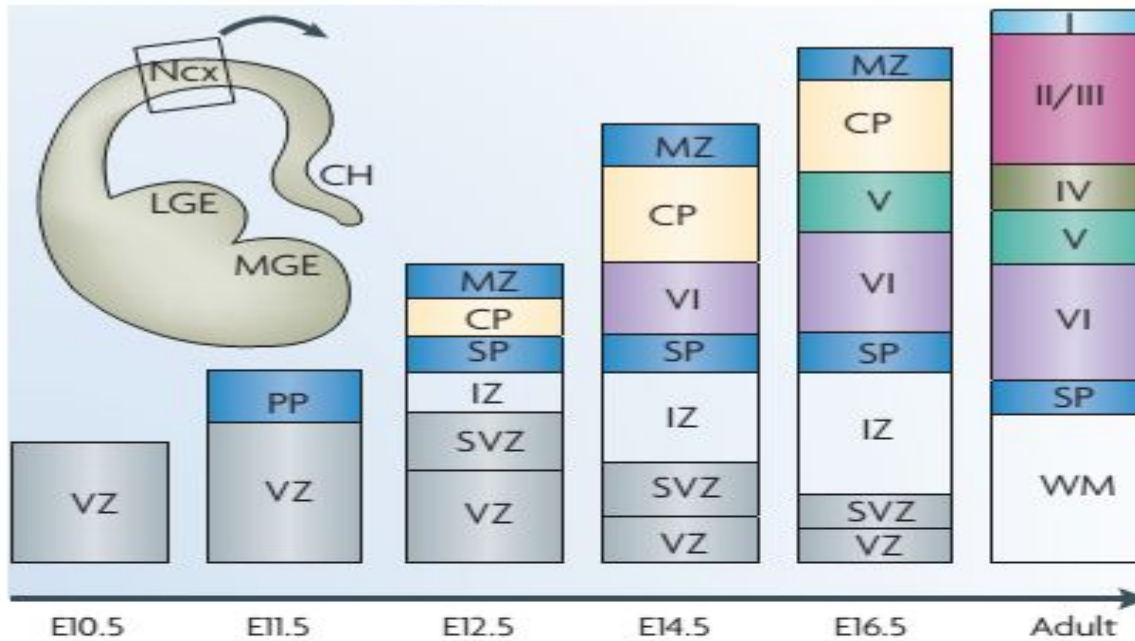
Sidman and Rakic (1973)



# Генерация нейронов в неокортексе. Транскрипционные факторы определяющие разные типы нейронов



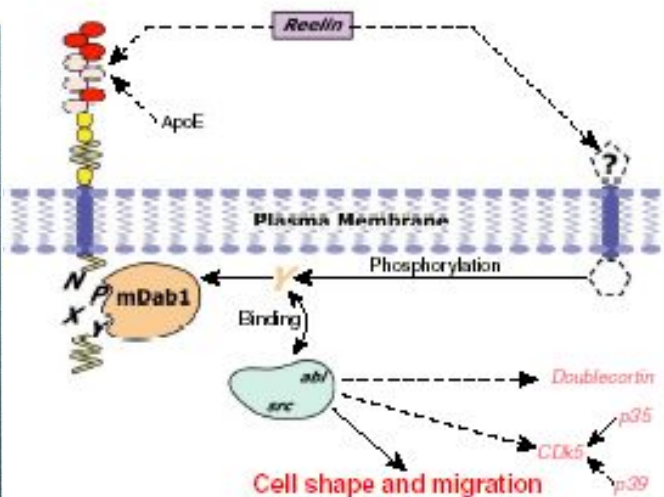
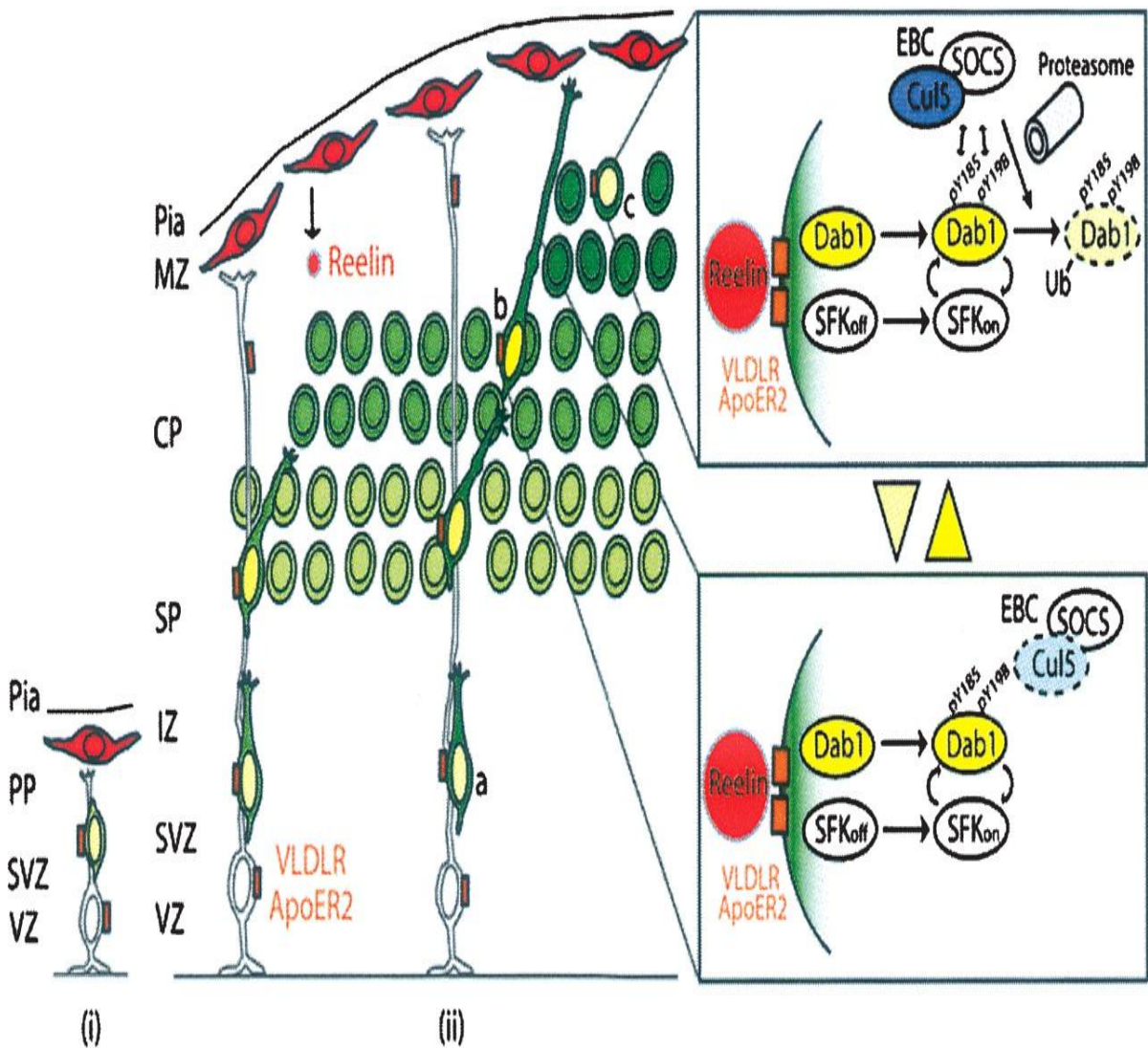
# Определенные типы нейронов в неокортексе рождаются в разное время. Они мигрируют «изнутри в наружу»



Развитие клеток в ЦНС подчиняется пространственно-временным градиентам.

В неокортексе первыми рождаются нейроны VI слоя, V слоя, IV слоя и III и II слоев.

# Белок Reelin регулирует клеточные взаимодействия, миграцию клеток и организацию кортикальной пластинки. (Reeler mice).



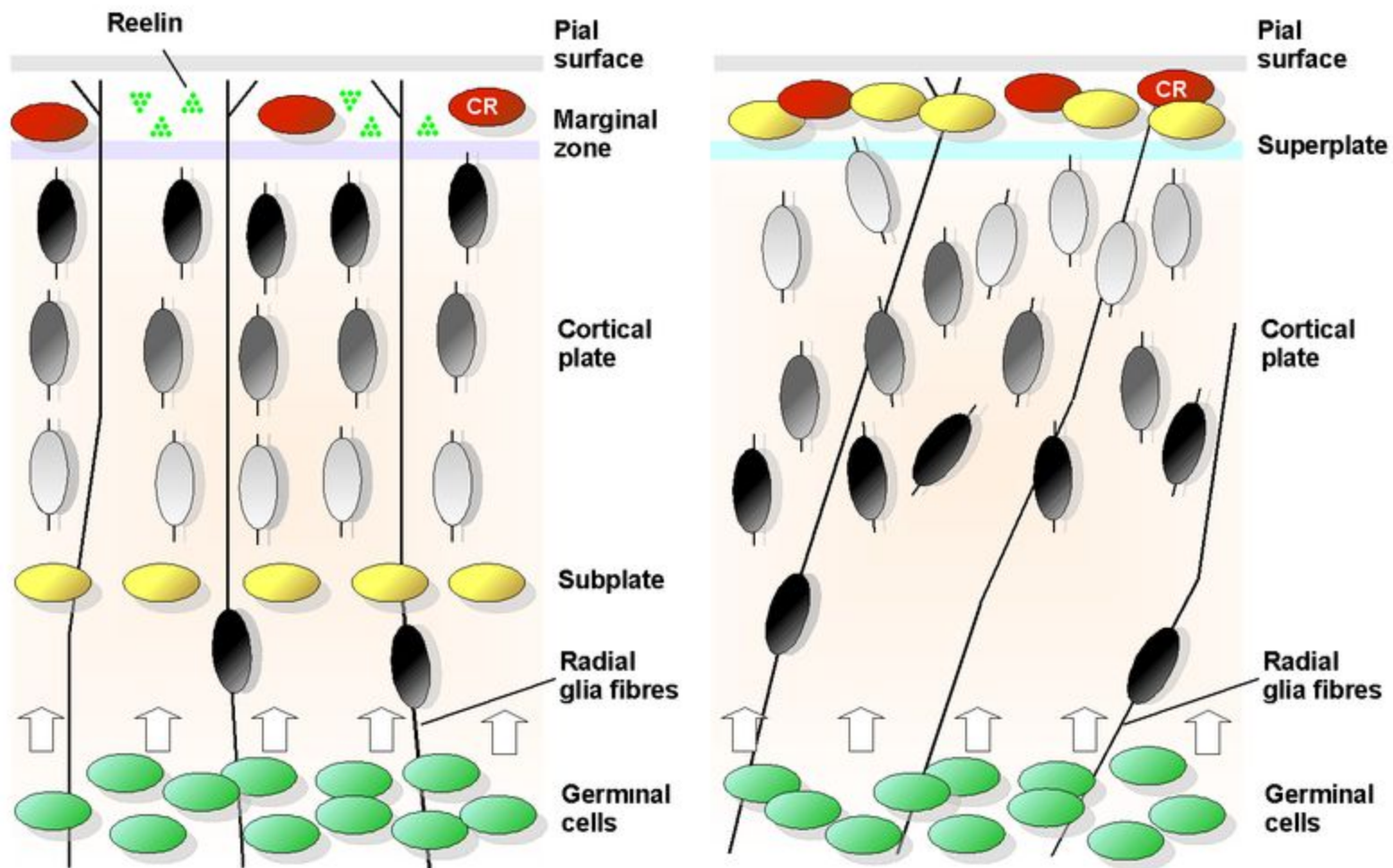
**Reelin**- гликопротеин, регулирует миграцию и позиционирование нервных клеток в период фетального и раннего постнатального развития.

**ApoER2** – необходим для миграции поздних кортикальных нейронов

**VLDLR** – (very-low-density-lipoprotein receptor) выполняет роль стоп сигнала

**Cdk5** –внутриклеточный адаптор Reelin сигналинга (миграция и позиционирование нейронов)

# Мутация по гену *reeler* приводит к дезорганизации неокортекса





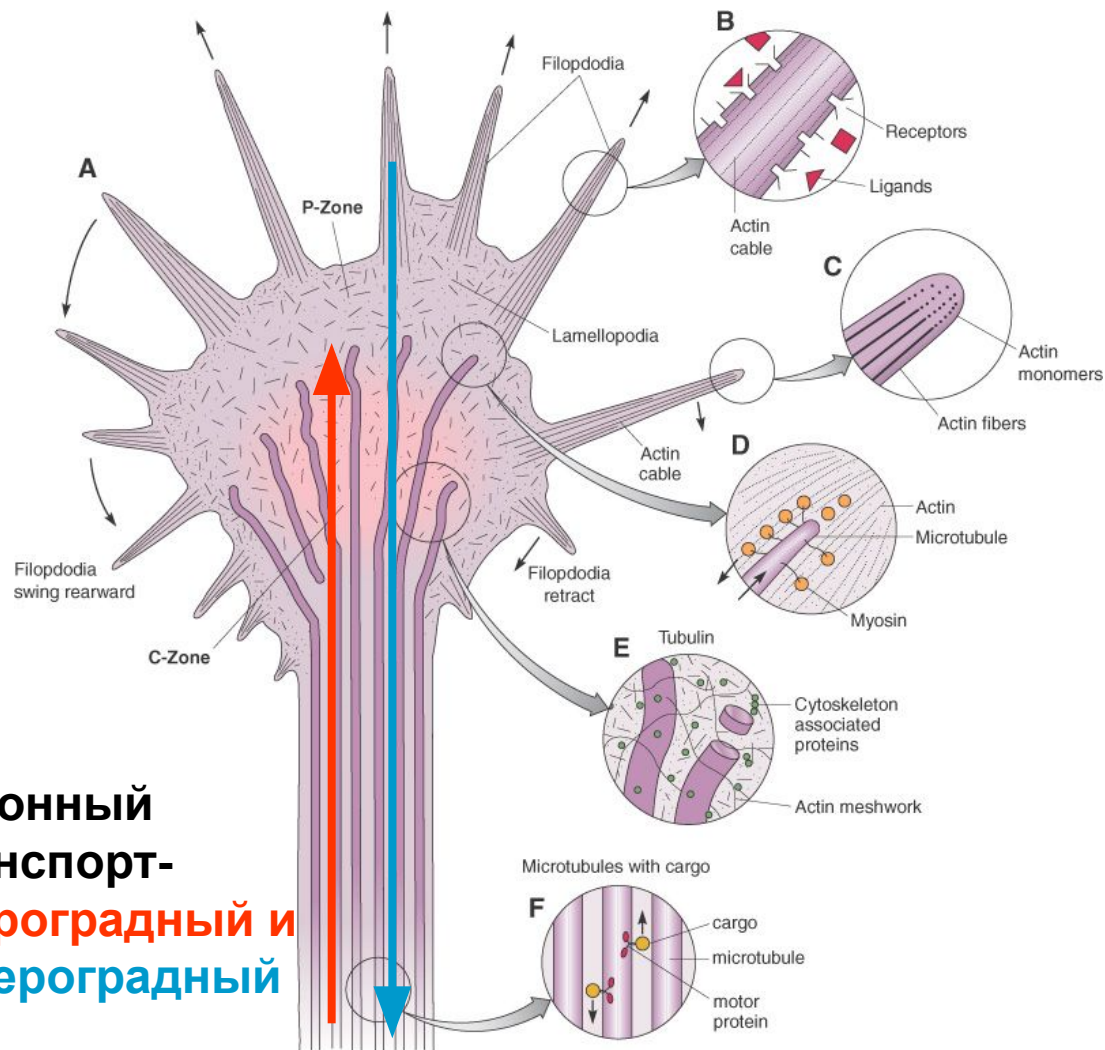
Growth cone

Axon

Cell body

20  $\mu\text{m}$

## Конус роста аксона



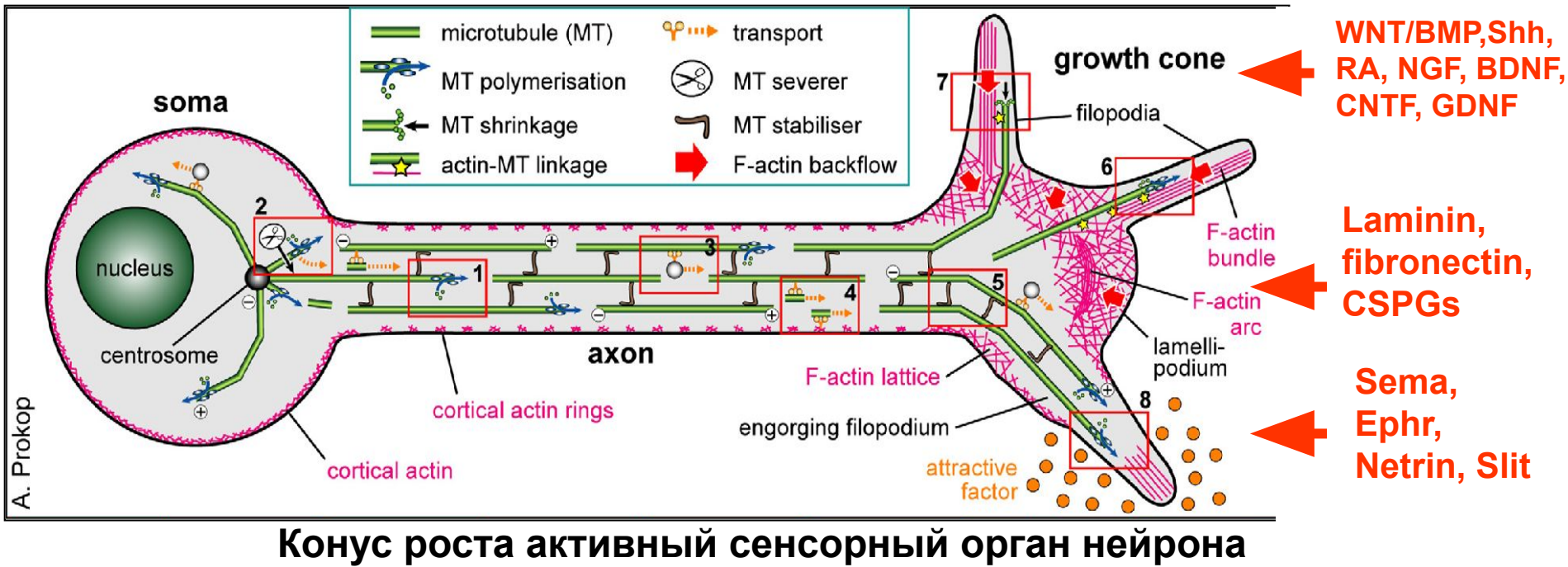
Аксонный транспорт-  
ретроградный и  
антероградный

Copyright © 2006 Elsevier, Inc.

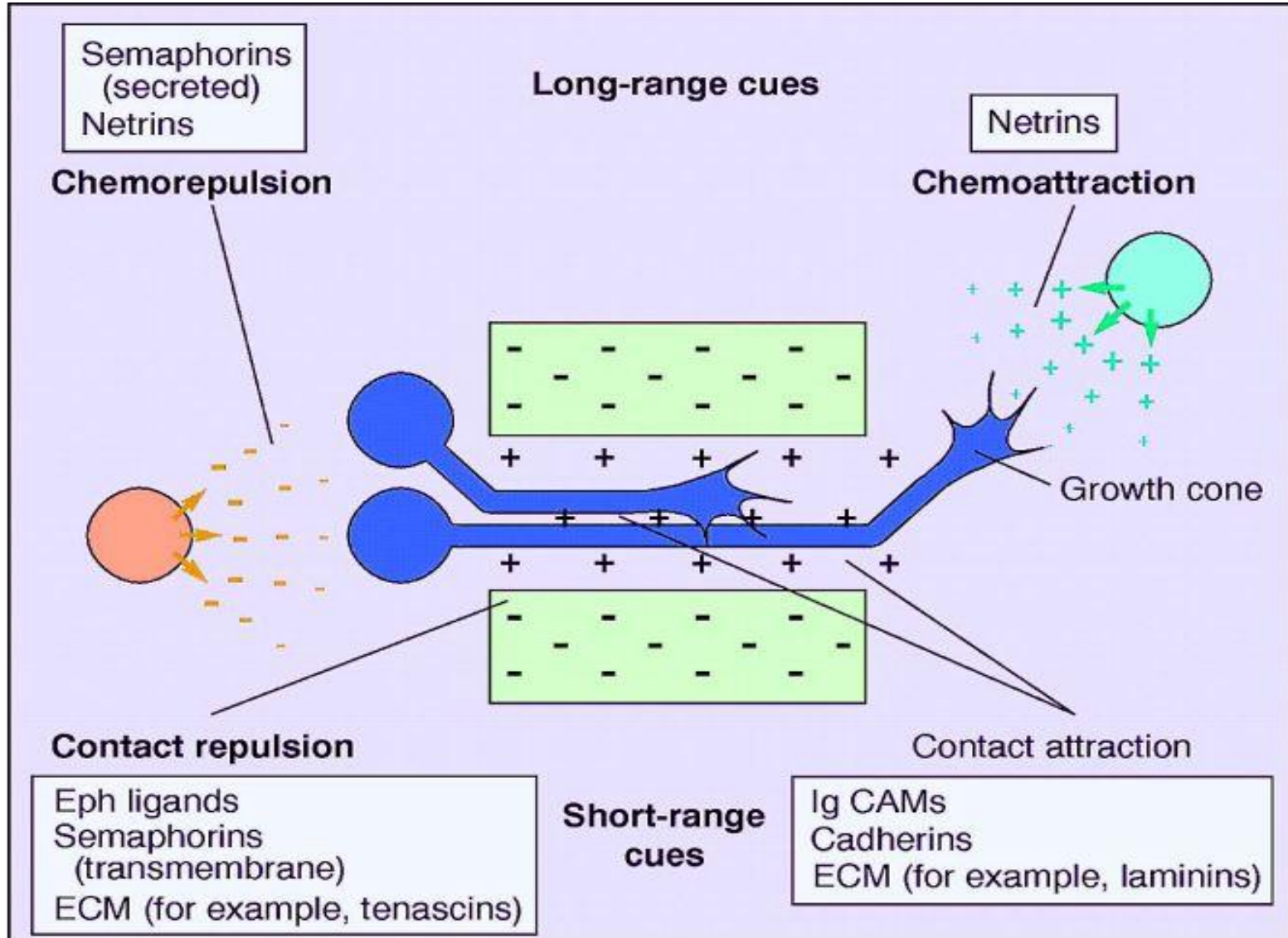
Конус роста аксона имеет двигательный и сенсорный аппараты. По окончании движения он образует синапс с клеткой ткани-мишени



# Молекулы – регуляторы роста аксона (конус роста)



# Навигация аксонов осуществляется за счет отталкивания и аттракции



**Хемотрофические молекулы навигаторы являются членами консервативных семейств лиганд/рецепторных сигнальных систем.**

- 1. Semaphorins** и их рецепторы Plexin- Neurophilin;  
(чаще репелленты)
- 2. Netrins** и их рецепторы DCC - позвоночные, Unc5-  
беспозвоночные (репелленты и аттрактанты)
- 3. Ephrins** и их рецепторы Eph;
- 4. Slits** и их рецепторы Robo. (репелленты и аттрактанты)

**К навигаторам относится и часть морфогенов:**

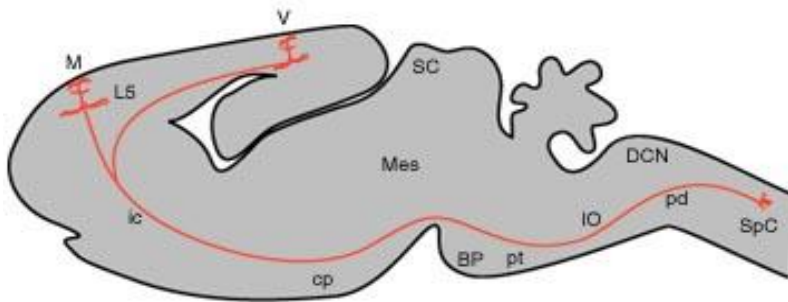
**BMP7; SHH; FGF8; WNT; NGF.**

# Формирование связей между нейронами включает несколько этапов. Эпигенетические влияния.

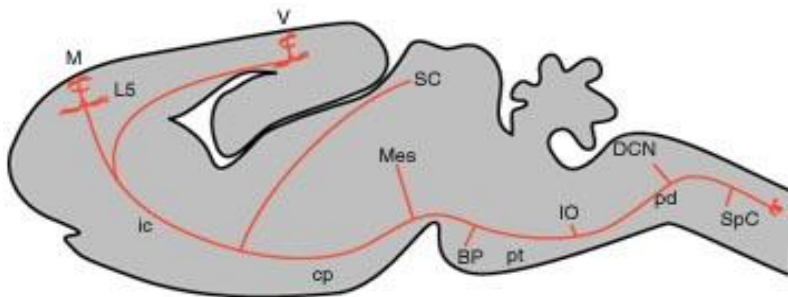
Как зрительные (V), так и моторные (M) нейроны 5-го слоя коры начинают расти к стволу мимо ряда будущих мишеней (A), позже давая к ним коллатерали (B)

Конечная картина складывается путём избирательного элиминирования сегментов согласно функциональной специфике нейрона

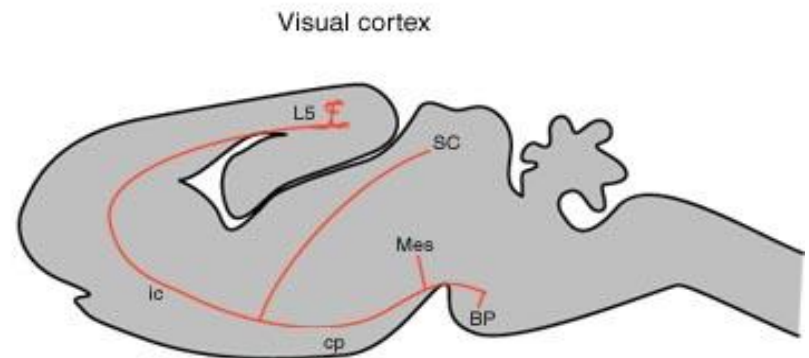
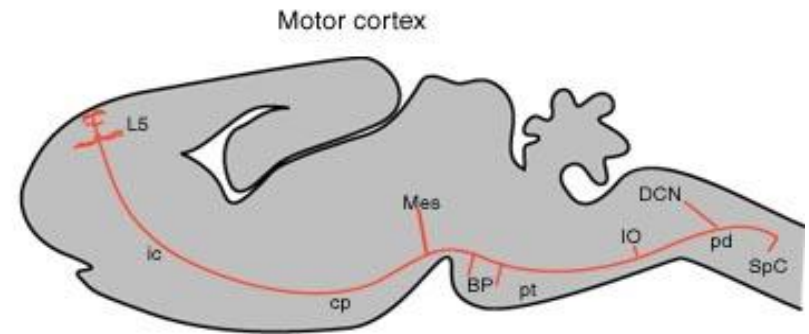
A Primary axon extension



B Delayed collateral branch formation



C Selective axon elimination



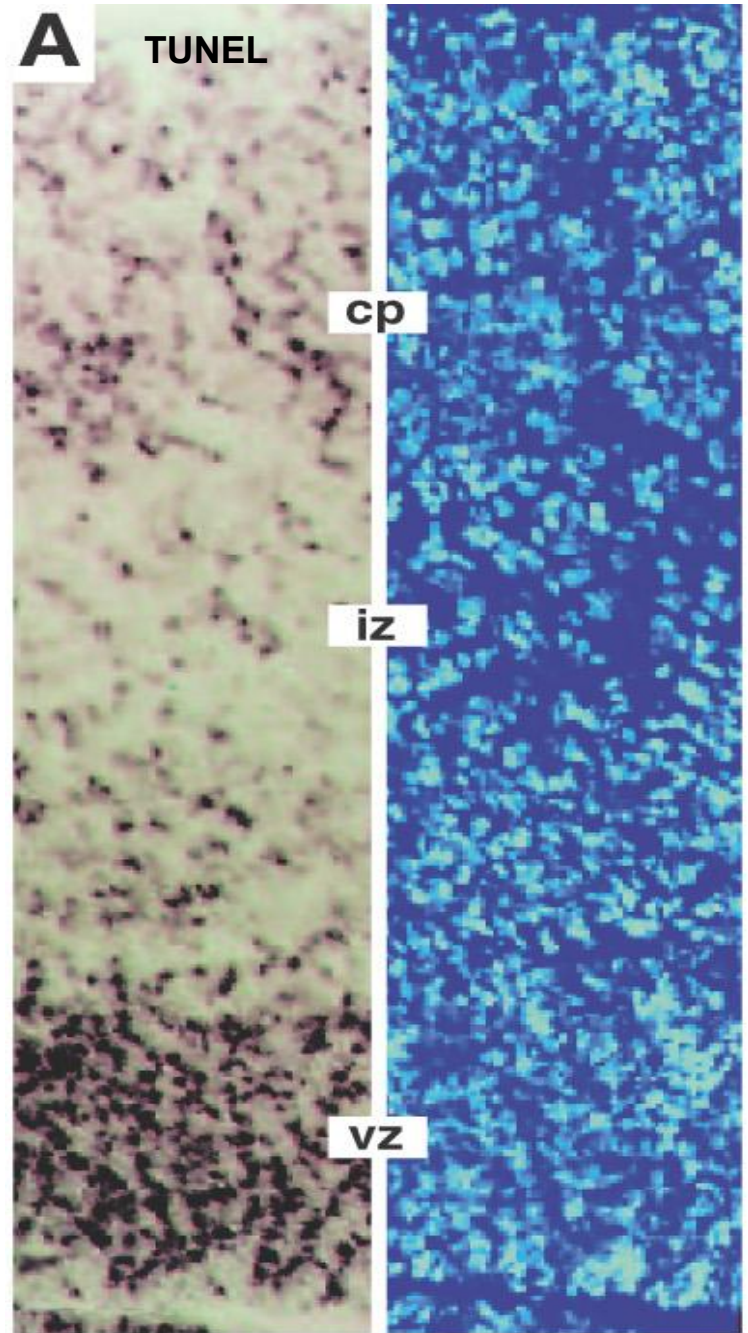
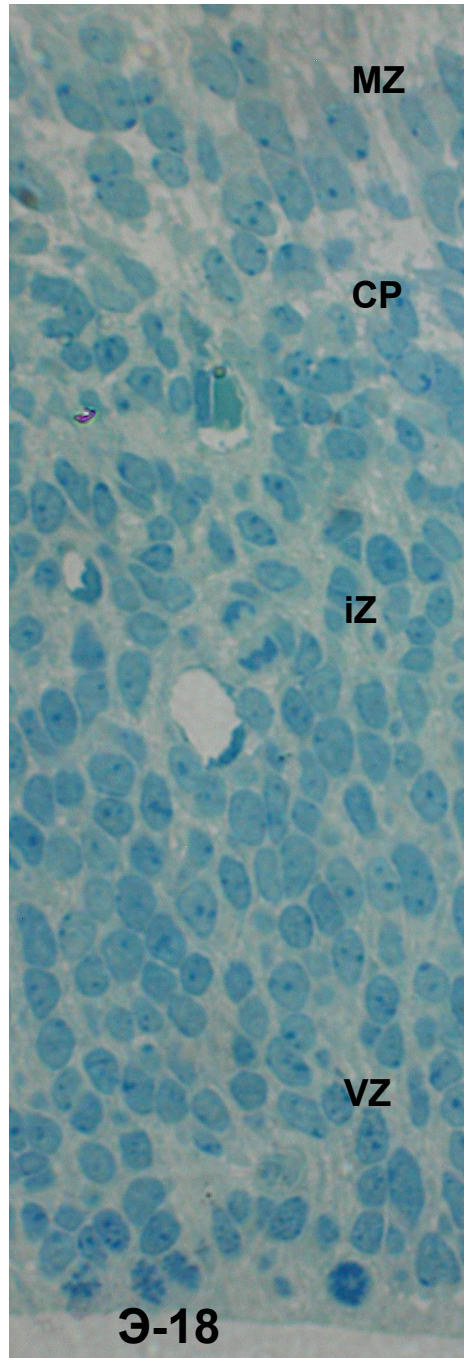
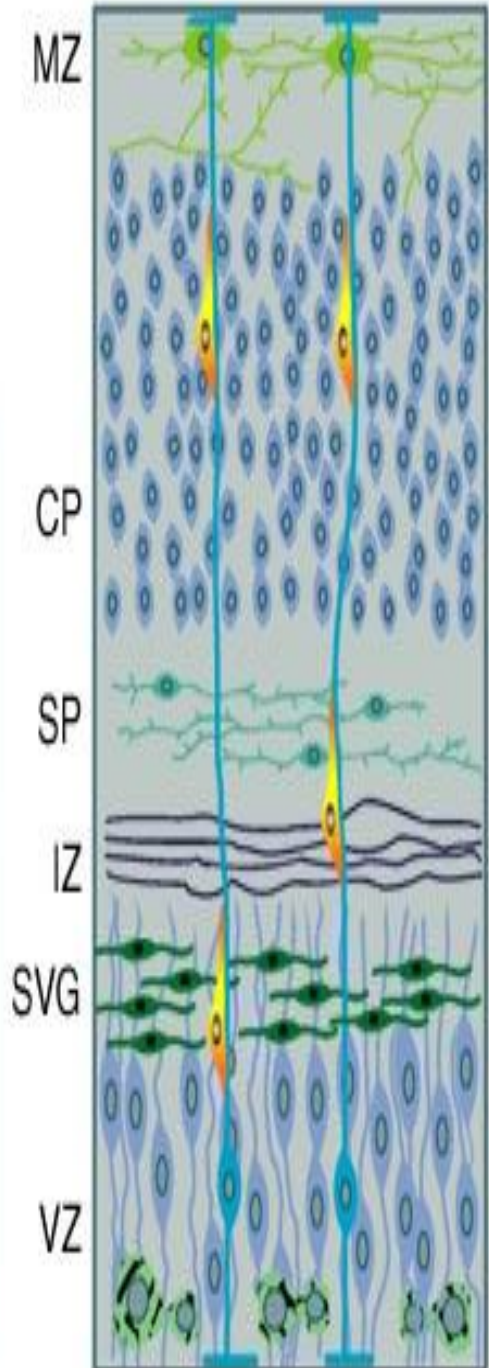
**Нейроны не установившие связей с мишенью гибнут путем апоптоза**

## **Элиминация нейронов.**

**В процессе развития нервной системы происходит элиминация «ненужных» нейронов. В зависимости от региона мозга от 20 до 80 % нейронов гибнет путем апоптоза.**



# Апоптоз при развитии неокортекса



**Сложные комплексы молекулярно-генетических факторов, изменяющихся в пространстве и времени руководят формированием нервной системы.**

**Нервная система развивается проходя ряд последовательных этапов с точной временной последовательностью, которая специфична для каждой нервной структуры.**

**В процессе развития каждый нейрон связывается с определенной клеткой-мишенью и эти связи образуются только с определенной областью поверхностной мембраны клетки-мишени.**