

Развитие нервной системы в филогенезе

- Появление новых типов клеток, т.е. увеличение клеточного разнообразия
- Увеличение числа нервных клеток, что способствует увеличению количества синоптических контактов в пределах функциональной единой нервной цепи (принцип эволюционного расщепления структур (Заварзин А.А.))
- Тенденция к сегрегации, т.е. сходные типы нейронов группируются вместе, формируя клеточные ядра и пучки волокон.
- Централизация нервной системы (развитие отделов НС, интегрирующих деятельность нижестоящих центров).

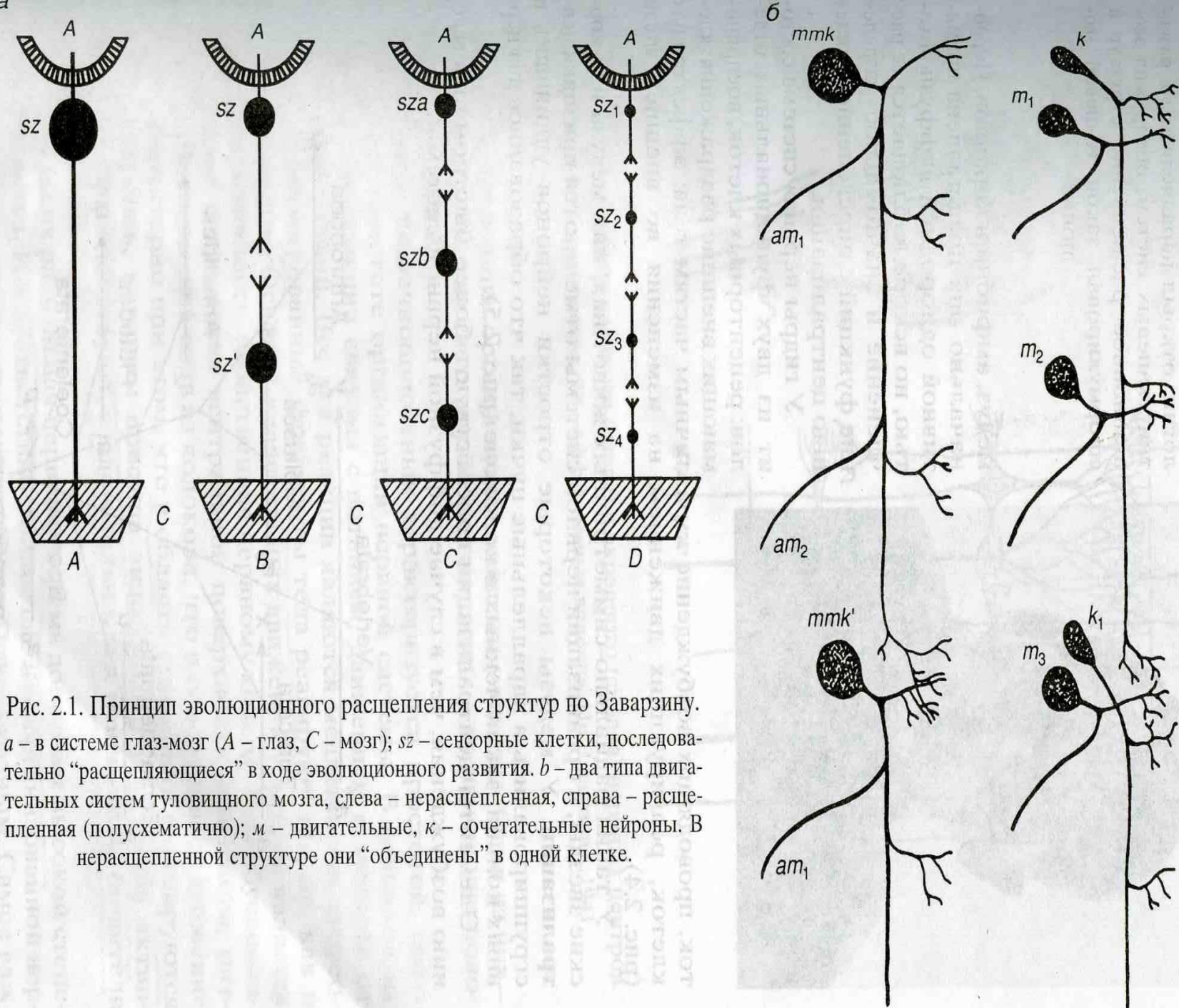


Рис. 2.1. Принцип эволюционного расщепления структур по Заварзину.

а – в системе глаз-мозг (*A* – глаз, *C* – мозг); *sz* – сенсорные клетки, последовательно “расщепляющиеся” в ходе эволюционного развития. *б* – два типа двигательных систем туловищного мозга, слева – нерасщепленная, справа – расщепленная (полусхематично); *м* – двигательные, *к* – сочетательные нейроны. В нерасщепленной структуре они “объединены” в одной клетке.

Теория параллельных рядов



Заварзин А.А.
(1886-1945 гг.)

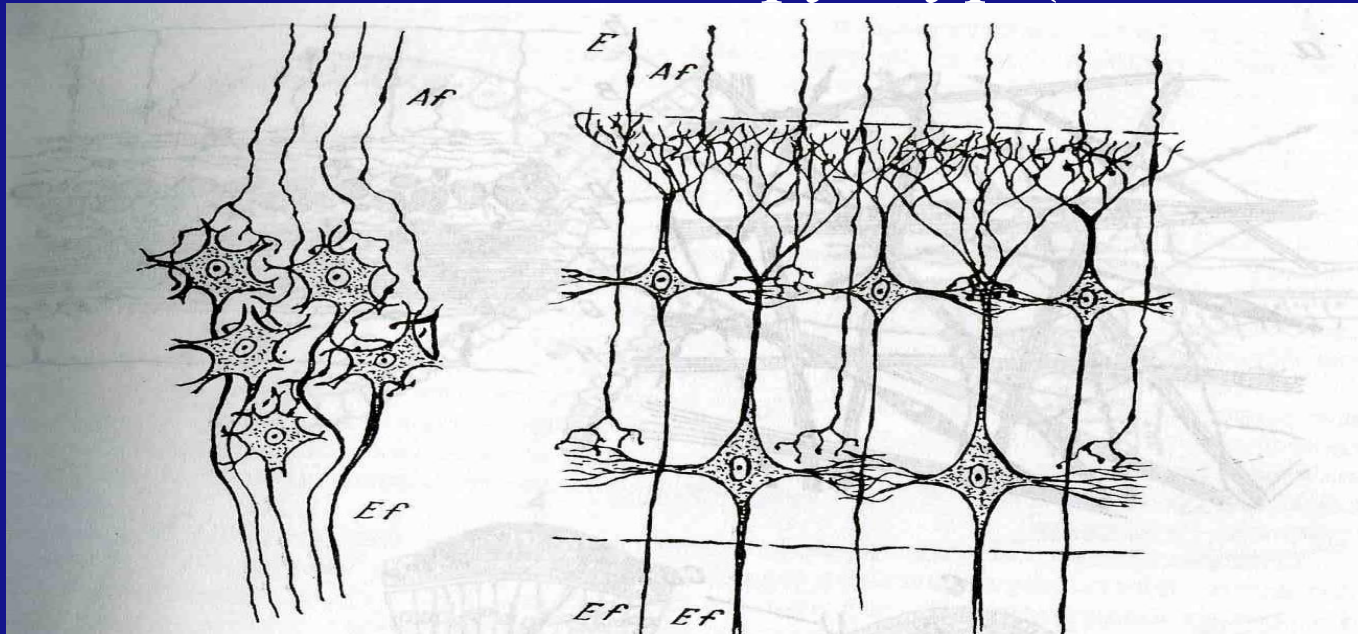
Эволюционные преобразования НС происходит в соответствие с теорий параллельных рядов, разработанной в 30-е годы великим русским гистологом Заварзиным А.А.

«Одинаковые ткани у всех животных, даже самых различных по своему происхождению, проделывают сходную эволюцию»

В ходе эволюции формируются **нервные центры** (ганглии) – места скопления нейронов, что увеличивает число синапсов, и, тем самым, способствует качественному изменению нервного импульса.

Организация нервных центров

- ✓ **Ядерная** – нейроны и синоптические участки лежат компактно и беспорядочно (подкорковые ядра и ядра ствола мозга)
- ✓ **Экранная** – структурные элементы расположены в виде геометрически правильных сложных структур (головной мозг)



Ядерная

Экранная

Простейшие нервные системы

Впервые нервная система появилась у кишечнополостных (гидры, медузы, амфибии, каралы).

У гидры нервная система состоит из 2 отделов:

- ✓ **Рецепторные клетки** (восприятие внешнего раздражения, передача сигнала к различным частям тела)
- ✓ **Эффективные клетки** (реакция гидры на изменения во внешней среде, движение)

Простейшие нервные системы

Для медуз и морских звезд характерна централизация нервной системы, что способствует более быстрому проведению возбуждения.

В соответствии с простым устройством нервной системы у кишечнополостных их поведение устроено аналогично не сложно: питание, движение, защита от вредных воздействий.

Для кишечнополостных характерно прямое взаимодействие рецепторных и эффекторных нейронов.

Простейшие нервные системы

Иглокожие:

- ✓ Радиальная нервная система.
- ✓ Поведение более разнообразное.
- ✓ Появляются промежуточные **ассоциативные нейроны**.
- ✓ Возрастает разнообразие связей между сенсорными и моторными нейронами.
- ✓ Увеличивается количество синапсов. Что, в свою очередь, расширяет возможности нервной системы, т.е. приводит к появлению более сложного поведения (насиживание яиц и рытье нор).

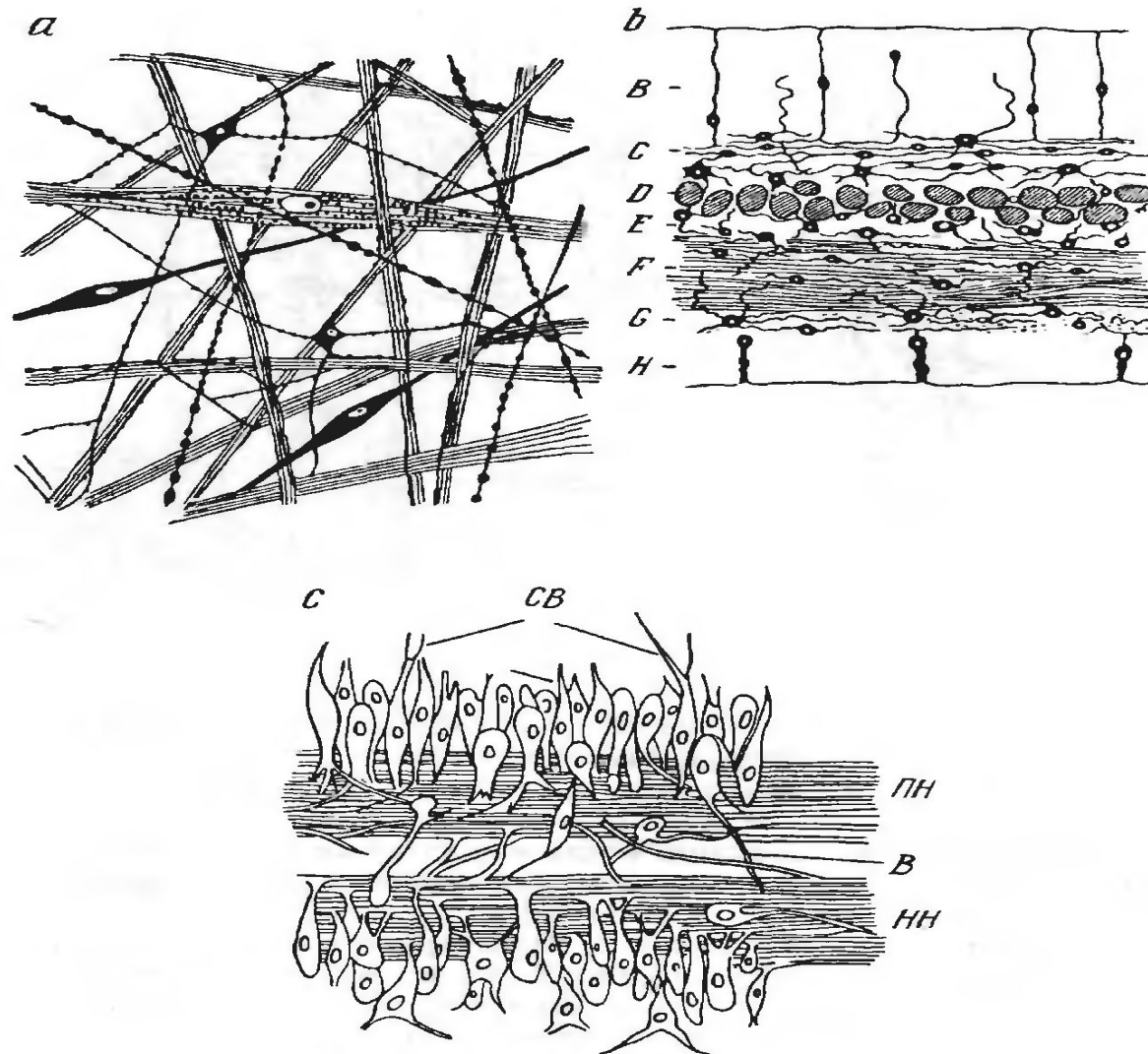


Рис. 2.4. Простейшие нервные системы.

a – эктодермальное нервное сплетение у *Rhizostoma* с малыми и большими биполярными и большими мультиполярными ганглиозными клетками. По Боцлеру. *b* – вертикальный срез ротового диска у актиний. По Легиссу. *B* – эктодерма, *C* – слой наружных биполярных и внутренних мультиполярных ганглиозных клеток, *D* – слой радиальной мускулатуры, *E* – слой ганглиозных клеток мезоглеи, *F* – слой циркулярной мускулатуры, *G* – слой ганглиозных клеток энтодермы, *H* – энтодерма. *c* – тонкая структура нервного кольца медузы *Gonionemus*. По Химану. (*B* – волокна, идущие к нижнему нерву (*HH*), *PH* – поверхностный нерв, *CB* – соединительные волокна к субумбреллярной сети).

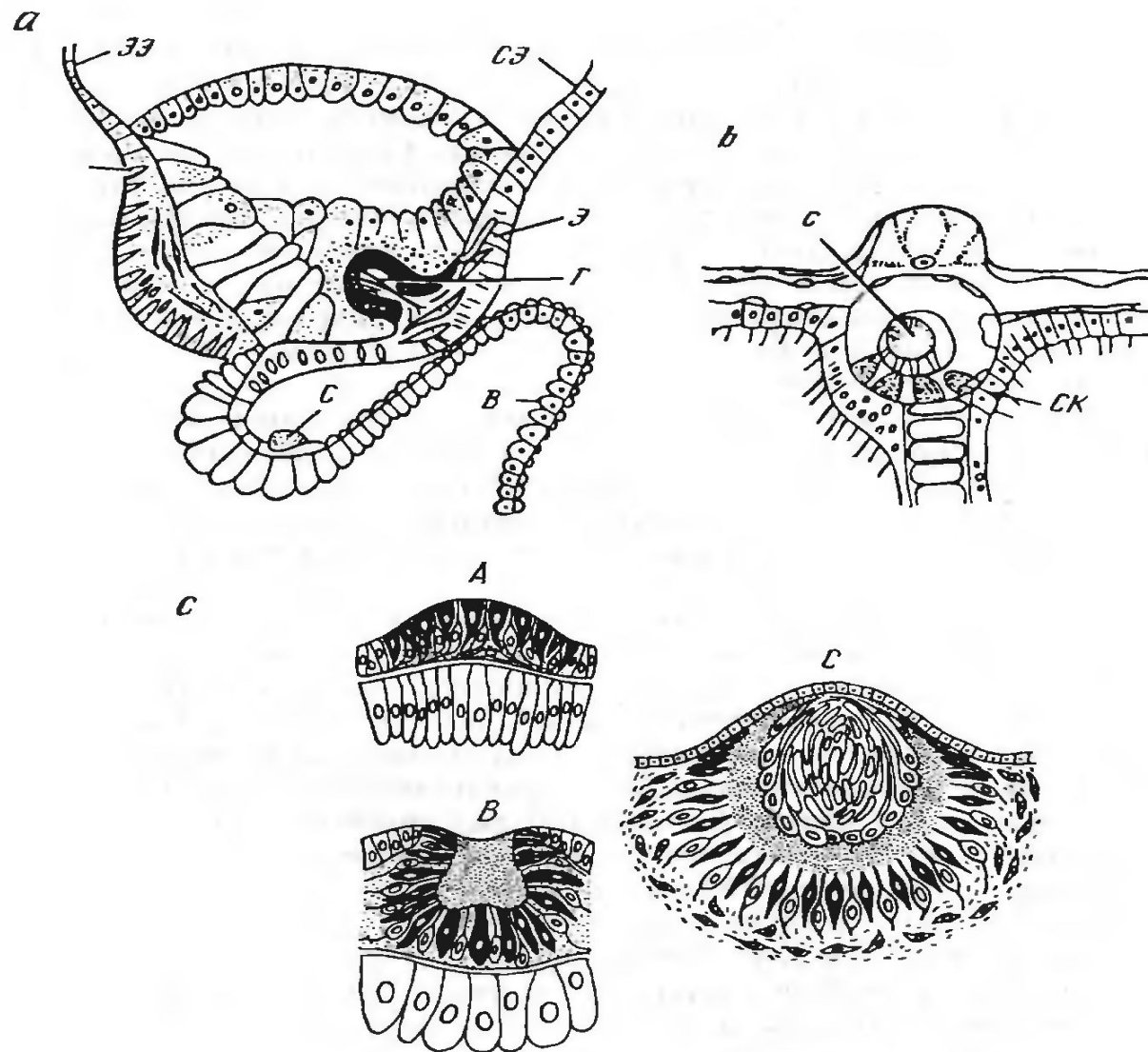


Рис. 2.5. Простейшие рецепторные органы.

a – сложный глазок медузы. По Химану (*В* – вельюм, *Г* – пигментный бокал глазка, *С* –статоцист, *СЭ* – субумбреллярный эпидермис, *Э* – чувствительный эпителий, *ЭЭ* – эксумбреллярный эпидермис).

b – закрытый тип статокциста у медузы *Obelia*. По Химану. (*С* – статолит, *СК* – сенсорная клетка).

c – глаза медуз (*А* – *Catablema eurystoma*. По Линко; *В* – *Sarsia mirabilis*. По Линко; *С* – *Charibdaea marsupialis*. По Шевякову).

Централизация нервной системы

Для животных с билатеральным планом строения тела характерна централизация контролирующего механизма.

Передний отдел приобретал все больший и больший контроль, в то время как другие центры подчинялись ему или исчезали совсем.

У животных с примитивной нервной системой отдельные части тела ведут себя в значительной степени независимо друг от друга, в то время как у животных с заметной централизацией нервной системы действия частей подчинены действиям целого организма.

В ходе эволюции **пучки нервных волокон** стали удлиняться, укрупняться и использоваться преимущественно как **проводящие элементы**, передающими возбуждение быстрее, чем нервная сеть, в то время как **клеточные тела** объединялись в локальные группы — **ганглии**.

У плоских червей и планарий **нейроны**, в отличие от гидры, не разбросаны равномерно по всему телу, а собираются в группы и концентрируются в головном конце.

У этих животных выражены чувства направления, движения назад-вперед.

Появляются **формы кратковременного научения** — **привыкание** и **сенситизация** (ответ на стимул усиливается под влиянием другого, более сильного стимула).

Таким, образом, усложнение организации НС сопровождается усложнением поведенческих реакций

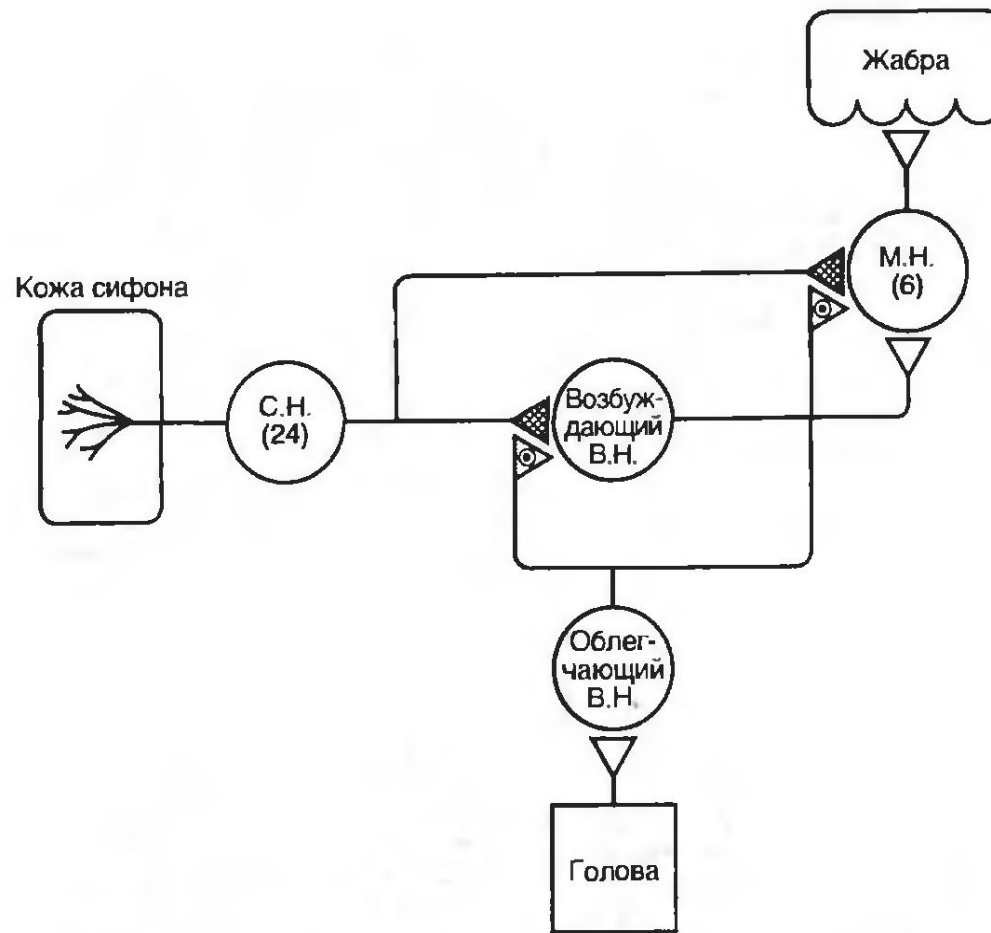


Рис. 2.6. Сенситизация является такой формой обучения и памяти, при которой ответ на стимул усиливается под влиянием другого, более сильного стимула. Здесь рефлекс втягивания жабры у аплизии усиливается в результате ноцицептивного раздражения области головы. Этот стимул активирует нейроны, которые возбуждают облегчающие вставочные нейроны (В.Н.), последние оканчиваются на синаптических окончаниях сенсорных нейронов. Эти нейроны пластичны, т.е. способны изменять эффективность своего синапса. Медиатор облегчающих вставочных нейронов, предположительно серотонин (точки в кружке), модулирует выделение медиатора сенсорного нейрона на возбуждающие вставочные нейроны и мотонейроны.

В ходе эволюции червей строение нервной системы усложнилось в направлении дальнейшей централизации. Наиболее сильное развитие наблюдается в передне-дорзальной области (формирование мощных надглоточного и церебрального ганглиев, ниже — подглоточного и подпищеводного ганглиев). Характерно усложнение поведенческих реакций: они стали проявляться не только в пищевом поведении, а также в характерных поступательных рефлексах

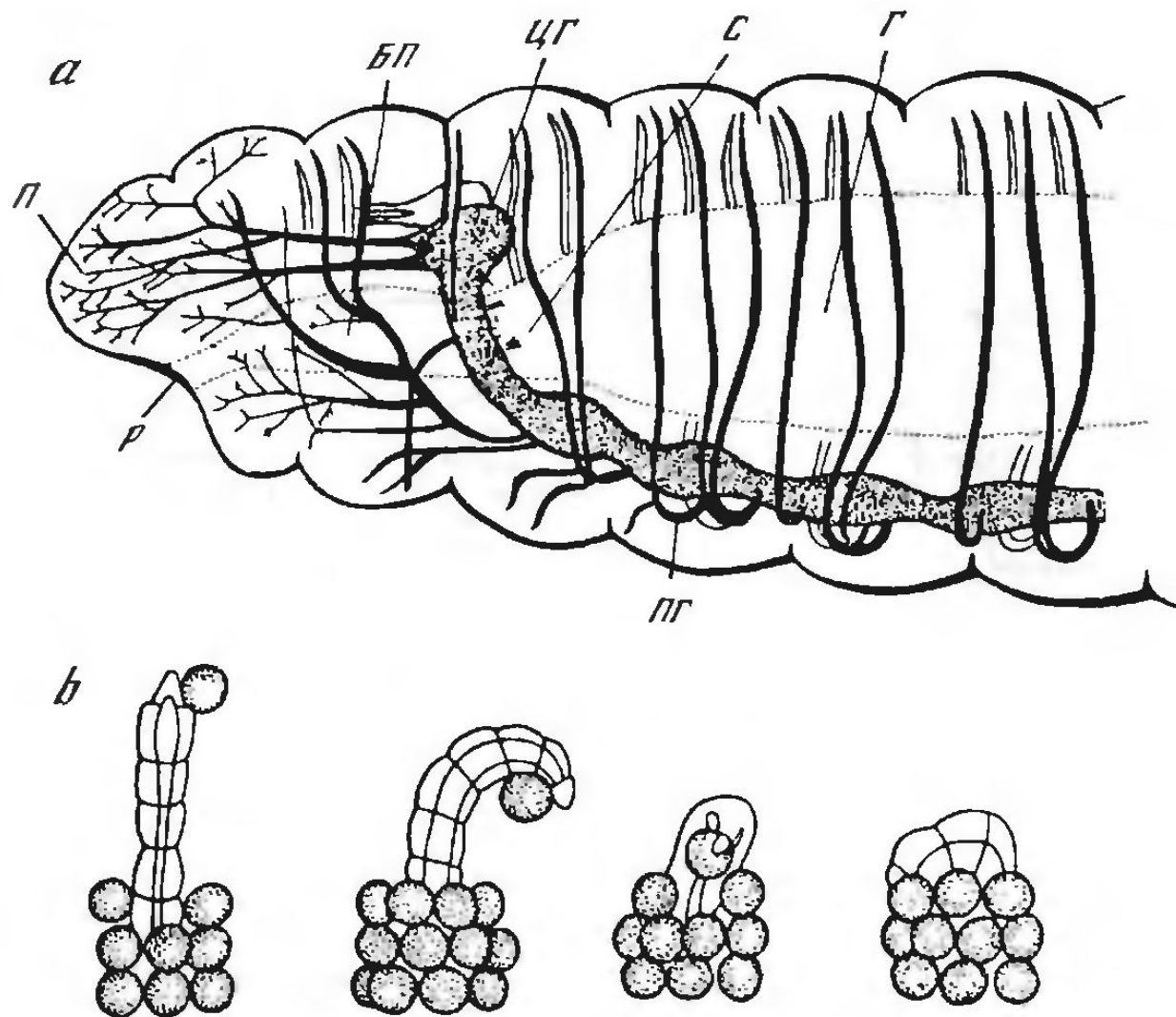


Рис. 2.7. Нервная система дождевого червя и поведение.

a – передняя часть нервной системы земляного червя (*Lumbricus terrestris*). По Hess, 1925 (БП – буккальная полость, Г – глотка, П – простомииум, ПГ – подпищеводный ганглий, Р – рот, С – стоматогастрическая нервная система, ЦГ – церебральный ганглий), *b* – постройка трубки червем *Aulophorus carteri*, использующим споры водного растения. По Grasse, 1959.

У **ракообразных** четко прослеживается тенденция к **дифференцировке рецепторов**.

Главными среди специализированных органов чувств являются сложные глаза, расположенные на подвижных стебельках, антенны, несущие хеморецепторы, и статоцисты. Имеются несколько типов механорецепторов, реагирующих на механические раздражения.

Центральная нервная система (ЦНС) характеризуется небольшим количеством клеток (около 100000 у речного рака), однако ганглии достаточно сложно организованы и имеют промежуточные нейроны.

Большинство поведенческих реакций может быть объяснено рефлекторными механизмами (убирание глазного стебелька, открывание и закрывание клешни, бегство, защита, питание, копуляция).

ЦНС моллюсков состоит из нескольких ганглиев, содержащих не более 20 тыс. нейронов.

У брюхоногих моллюсков (улитки и др.) **надглоточный ганглий** стал контролирующим центром активности животного, обеспечивающий способности к осуществлению сложных форм поведения (реакция ухаживания, привязанность к гнезду и другие)

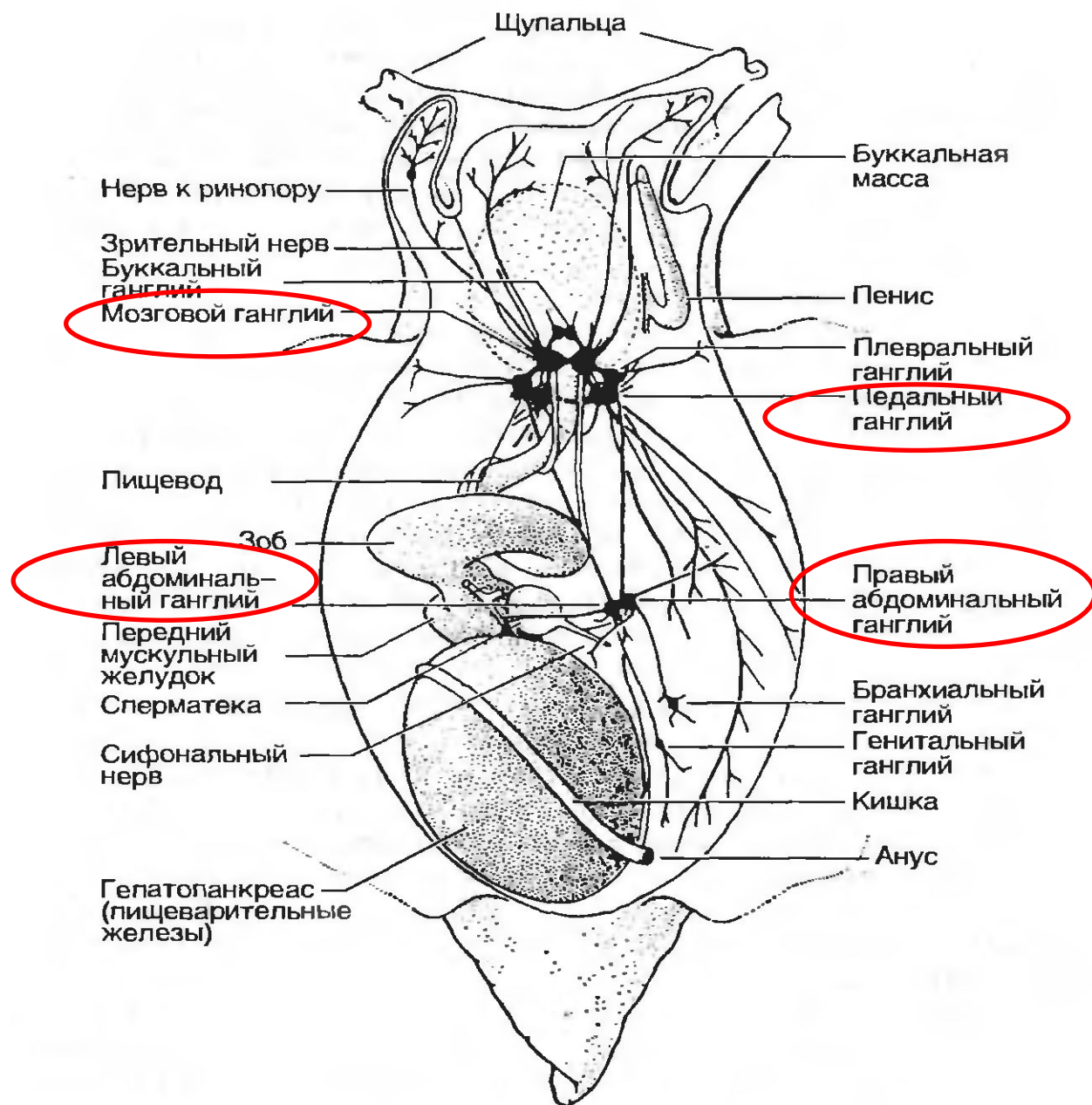


Рис. 2.8. Нервная система брюхоногого моллюска морского зайца (*Aplysia*) и ее связи с разными органами. По Kandel, 1976.

Из моллюсков с выраженной специализацией ЦНС выделяют осьминога.

Поведение осьминога характерно высоким уровнем совершенства. Наблюдается четко выраженная локализация функций.

А. Если у осьминога оставить только подглоточные доли, то он подобен позвоночному, у которого функционирует только спинной мозг и способен лишь к простым рефлекторным движениям.

Б. Если низшие моторные центры сохраняют связь с сенсорными долями, но изолируются от остального мозга, то животное принимает ригидную форму, наподобие децеребрированного позвоночного.

В. При наличии низших центров, оптических и половины надпищеводных долей, осьминог может двигаться, но только по кругу.

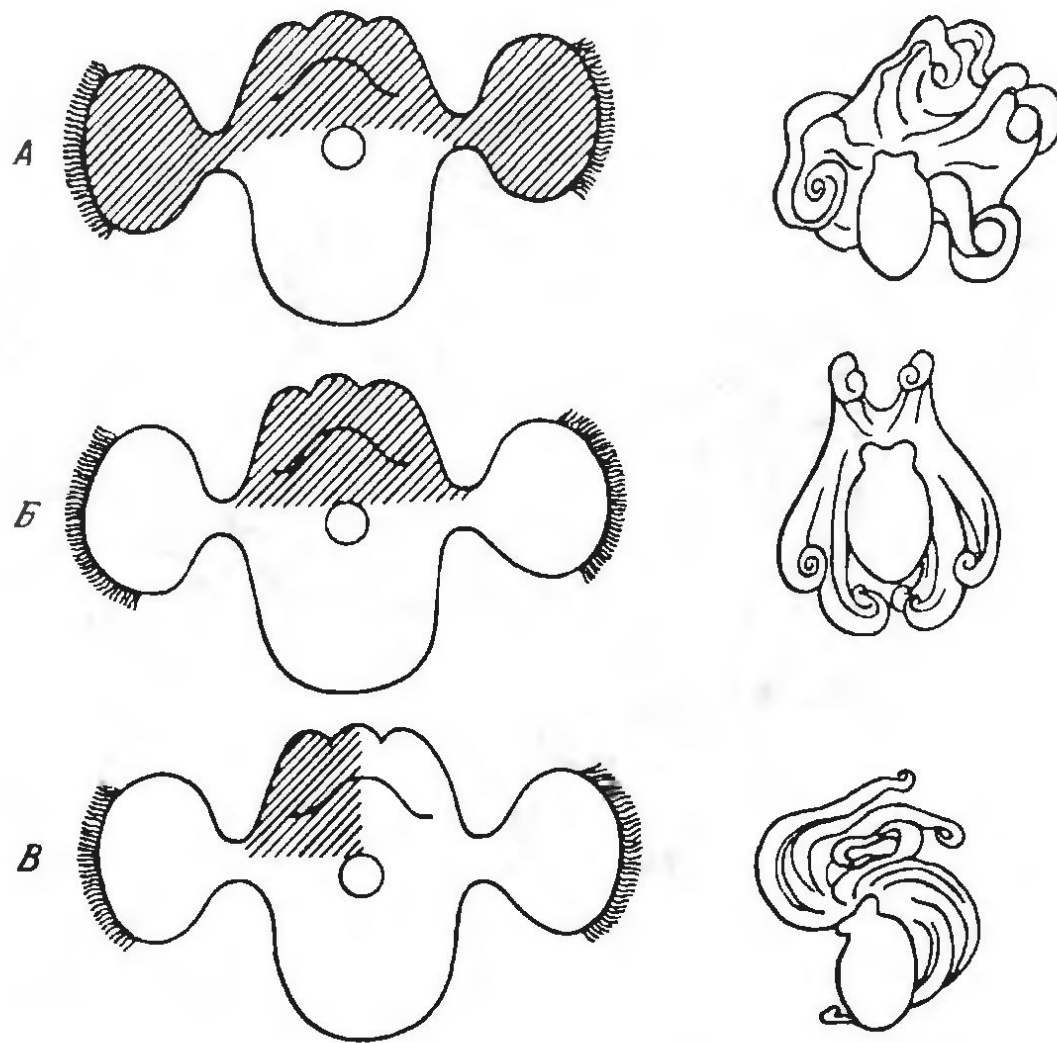


Рис. 2.9. Схема, иллюстрирующая влияние удаления различных частей мозга на позу и движения осьминога. По Boycott, Young, 1950.

A – полное удаление надпищеводных долей (нарушение позы), *Б* – полное удаление надпищеводных долей при сохранении интактных зрительно-подпищеводных связей (рефлексы положения сохранены, животное не может двигаться); *В* – перерезка зрительных трактов и удаление половины надпищеводных ганглиев (животное может двигаться только по кругу).

Нервная система насекомых

Поведение насекомых в соответствии с законом параллельных рядов А.А. Заварзина во многом напоминает поведение млекопитающих.

Способности к обучению достигают у них высокого уровня.

Особенности поведения насекомых обусловлены эволюционными изменениями организации животного:

- ✓ **Наличие сложных органов чувств,** позволяющих осуществлять высокодифференцированную оценку окружающей среды.
- ✓ **Развитие сочлененных придатков** (суставных соединений) с их преобразованием в ноги и органы рта.
- ✓ **Развитие мозга,** обладающего необходимой интегративной способностью для организации огромного потока сенсорной информации и управления движениями придатков.

У насекомых хорошо развиты **визуальная, обонятельная и тактильная чувствительность**. Поэтому насекомые способны манипулировать предметами внешней среды и поддерживать сложные отношения между собой. **Сложные формы поведения насекомых** могли возникнуть только при наличии соответственно **высокого уровня нервной системы**. Этот уровень обеспечивается главным образом сложностью формирующихся **в процессе онтогенеза межнейронных связей**, поскольку количество нервных клеток в мозге насекомых невелико: 950 тыс. в мозге пчелы.

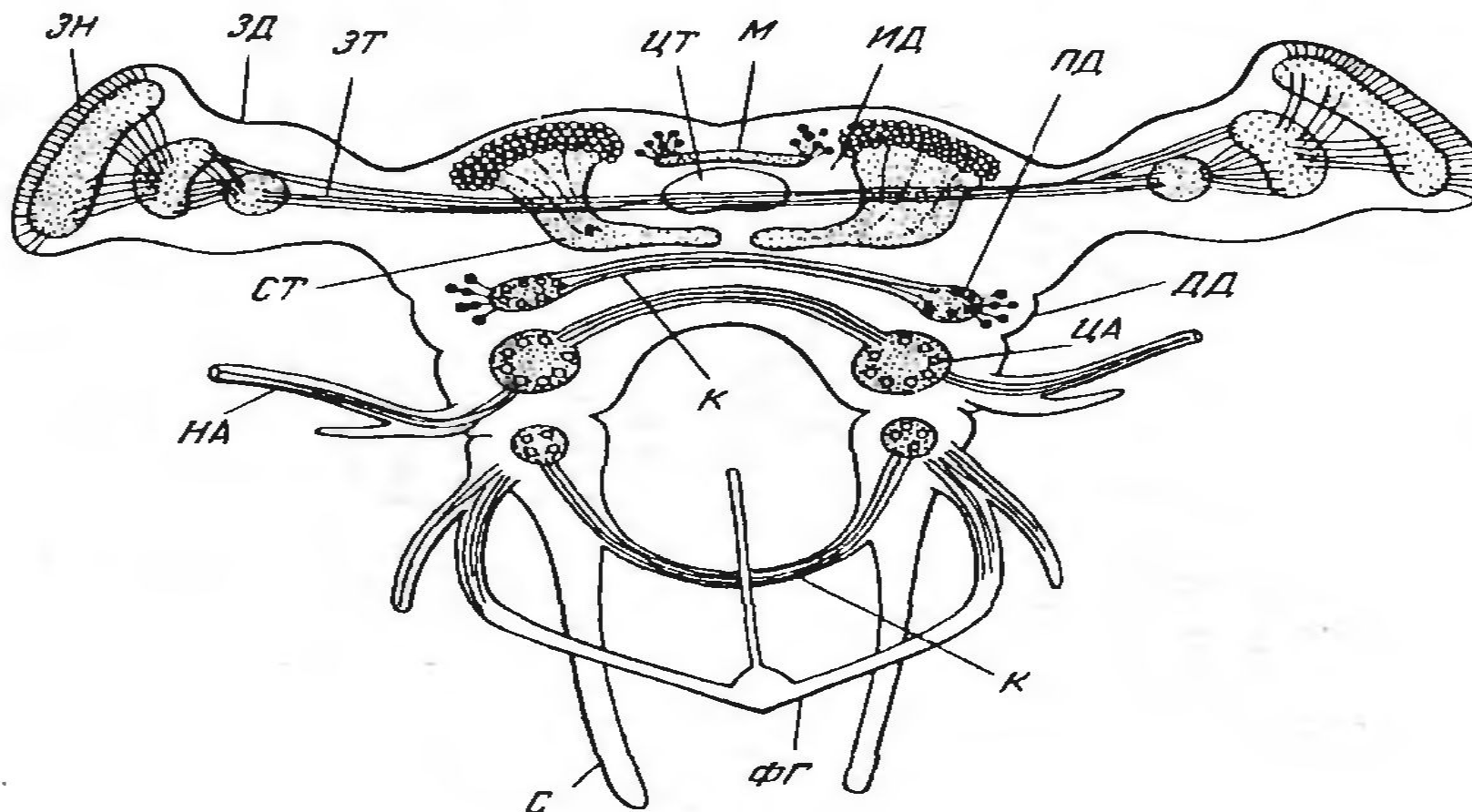


Рис. 2.10. Мозг насекомых.

а – схематическое изображение главных частей мозга насекомого и основных проводящих путей. По Snodgras, 1935 (ДД – добавочная доля, ЗД – зрительная доля, ЗН – зрительный нерв, ЗТ – зрительный тракт, ИД – интрацеребральная доля, К – комиссуры, М – мост, НА – нерв антенны, ПД – протоцеребральная доля, С – связи, окружающие пищевод, идущие к подпищеводному ганглию, СТ – стебельчатое, или грибовидное, тело, ФГ – фронтальный ганглий, ЦА – центр антенны, ЦТ – центральное тело).

Нервная система позвоночных

Для позвоночных животных характерна новая специализация в эволюционном развитии нервной системы. Нервная система представлена **единым дорзальным нервным тяжем**, оканчивающимся впереди большой ганглиозной массой – **головным мозгом**.

Головной мозг делится на три основные области:

- ✓ **Передний**
- ✓ **Средний**
- ✓ **Задний мозг**

Передний, средний и задний мозг появляются в раннем эмбриогенезе всех позвоночных в виде трех мозговых пузырей на переднем конце нервной трубки.

- ✓ **Передний мозг** получает сигналы от органов обоняния;
- ✓ **Средний** – от органов зрения
- ✓ **К заднему мозгу** идут сигналы от некоторых органов чувств (ухо, органы равновесия), а также от внутренних органов, включая кишечник.

Головной мозг человека

Передний мозг:

- ✓ Кора (мышление) и базальные ядра (сложные сознательные движения);
- ✓ Таламус – распределяет нервные волокна по всей коре, отвечает за сложные координированные движения;
- ✓ Гипоталамус – центр вегетативной нервной системы.

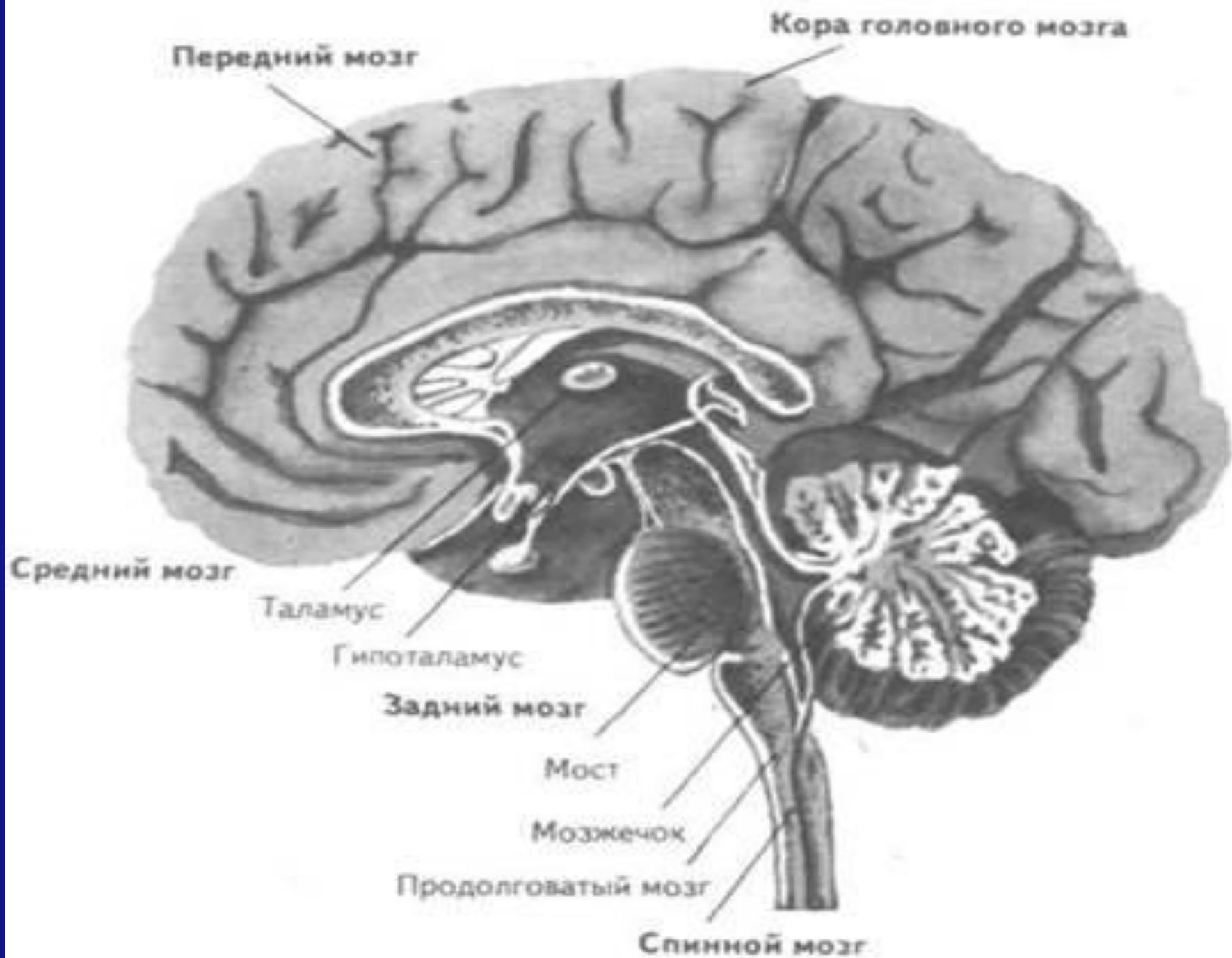
Средний мозг:

- ✓ Ножки - от коры через ножки проходит пирамидный путь, отвечающий за сознательные движения;
- ✓ Средняя часть — большое красное ядро - центр экстрапирамидной системы, отвечает за бессознательные движения;
- ✓ Тектум — ядра четверохолмия — подкорковые центры зрения и слуха.

Задний мозг:

- ✓ Варолиев мост — проводник слуховых нервных волокон;
- ✓ Продолговатый мозг — проводник пирамидного пути, место его перекреста; содержит бульбарные центры, ответственные за кровообращение и дыхание.

Над задним мозгом развился мозжечок — осуществляющий сложную сенсомоторную координацию



Развитие нервной системы в онтогенезе

Формирование синаптических связей по всей нервной системе позвоночных животных организуется внутренними силами развития без помощи обучения

Дофункциональный период развития нервной ткани

Нейронные системы дифференцируются до того, как они начали функционировать и независимо от функций, так что в определенный период развития организма формирование структуры предшествует функции.

Следовательно, способность к выполнению определенных поведенческих актов и к обучению преформированы в структуре нервных сетей, сформировавшейся в ходе индивидуального развития на основе морфогенетических закономерностей.

Функциональный период развития нервной ткани

Функционирование необходимо для полного созревания развивающихся систем нейральных ансамблей.

Пример. Первые 3 недели до и после открытия глаз у котят являются очень важными для развития зрительных проводящих путей. Если котят выращивать в относительной темноте, то зрительная система не разовьется должным образом.

Таким образом, функциональный период развития характеризуется своеобразной способностью зрительной системы к самоорганизации, зависимой от активности.

В целом, специфика поведенческих реакций и уровень их сложности определяются сложившимися в процессе эволюции и формирующимися в ходе индивидуального развития особенностями организации нервной системы и характером взаимодействия составляющих ее компонентов (нейронные ансамбли, модули).

Нейрональная индукция. Феноменология. Молекулярные механизмы.

Нейральная индукция (НИ) - индукция образования первичного зачатка центральной нервной системы

Данный феномен описан в начале 20 века и считается одним из наиболее интересных и загадочных.

Основные объекты исследования:

У позвоночных животных:

- ✓ Зародыши амфибий
- ✓ Рыб
- ✓ Птиц
- ✓ Млекопитающих

у беспозвоночных:

- ✓ Плодовая мушка *Drosophila*

Амфибии - малоподходящий объект для генетических экспериментов:

- ✓ большой размер генома
- ✓ длительный генерационный (от «яйца» до «яйца») период.

Поэтому, долгое время анализ НИ у зародышей амфибий не возможно было проводить с использованием традиционных генетических методов.

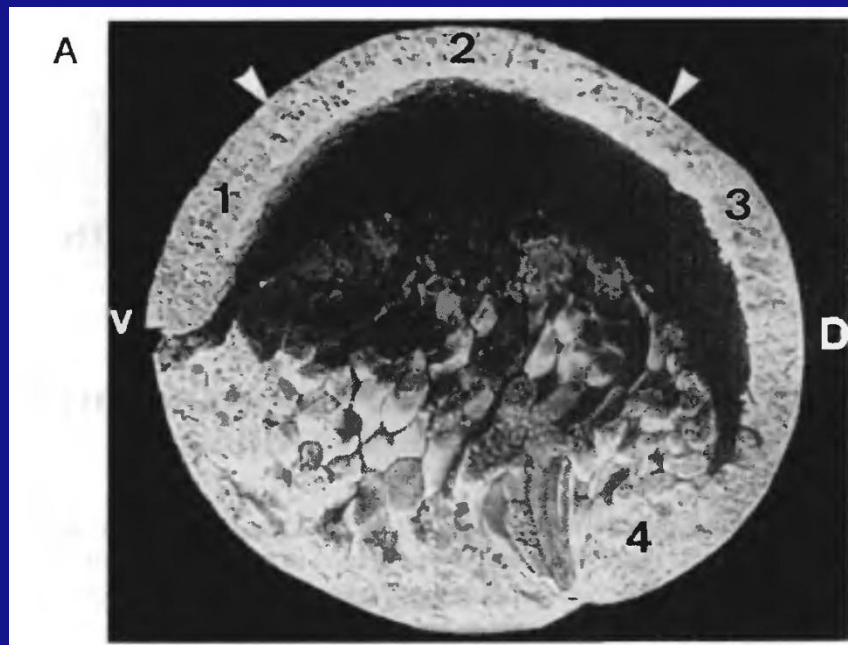


Рис. 3.1. Зародыши амфибий на стадии ранней гаструлы (А) и ранней нейрулы (Б).

А – фронтальное сечение вдоль венстро-дорзальной (*V–D*) оси зародыша (1 – вентральная эктодерма; 2 – эктодерма анимального полюса; 3 – дорзальная эктодерма; 4 – дорзальная губа бластопора, (так называемый шпеманновский “организатор”, см. текст).

Б – внешний вид зародыша со стороны нервной пластинки (1 – нервная бороздка; 2 – нервные валки).

В нормальном развитии зачаток центральной нервной системы (нервная пластинка) образуется из дорзальной эктодермы под влиянием нейро-индуцирующих стимулов, поступающих от дорсальной губы бластопора.

Эмбриональная индукция

Эмбриональная индукция (ЭИ) — это взаимодействие частей развивающегося зародыша, при котором один участок зародыша влияет на судьбу другого участка.

Феномен ЭИ открыт Шпеманном Г. и Мангольд Х. в 1924 году.

Ученые использовали два вида зародышей тритонов:

- ✓ тритона гребенчатого, яйца которого лишены пигмента и потому имеют белый цвет (светлый цвет эмбриональных тканей)
- ✓ тритона полосатого, яйца которого благодаря пигменту имеют желто-серый цвет (темный цвет эмбриональных тканей)

На стадии ранней гаструлы кусочек темного зародыша из области дорсальной губы бластопора (будущей хордомезодермы) пересадили на вентральную сторону гаструлы светлого зародыша.

В месте пересадки происходит развитие нервной трубки, хорды и других органов. Развитие может достичь довольно продвинутых стадий с образованием дополнительного зародыша на боковой или вентральной стороне зародыша-реципиента.

Дополнительный зародыш содержит в основном клетки зародыша реципиента, но светлые клетки зародыша-донора тоже обнаруживаются в составе различных органов.

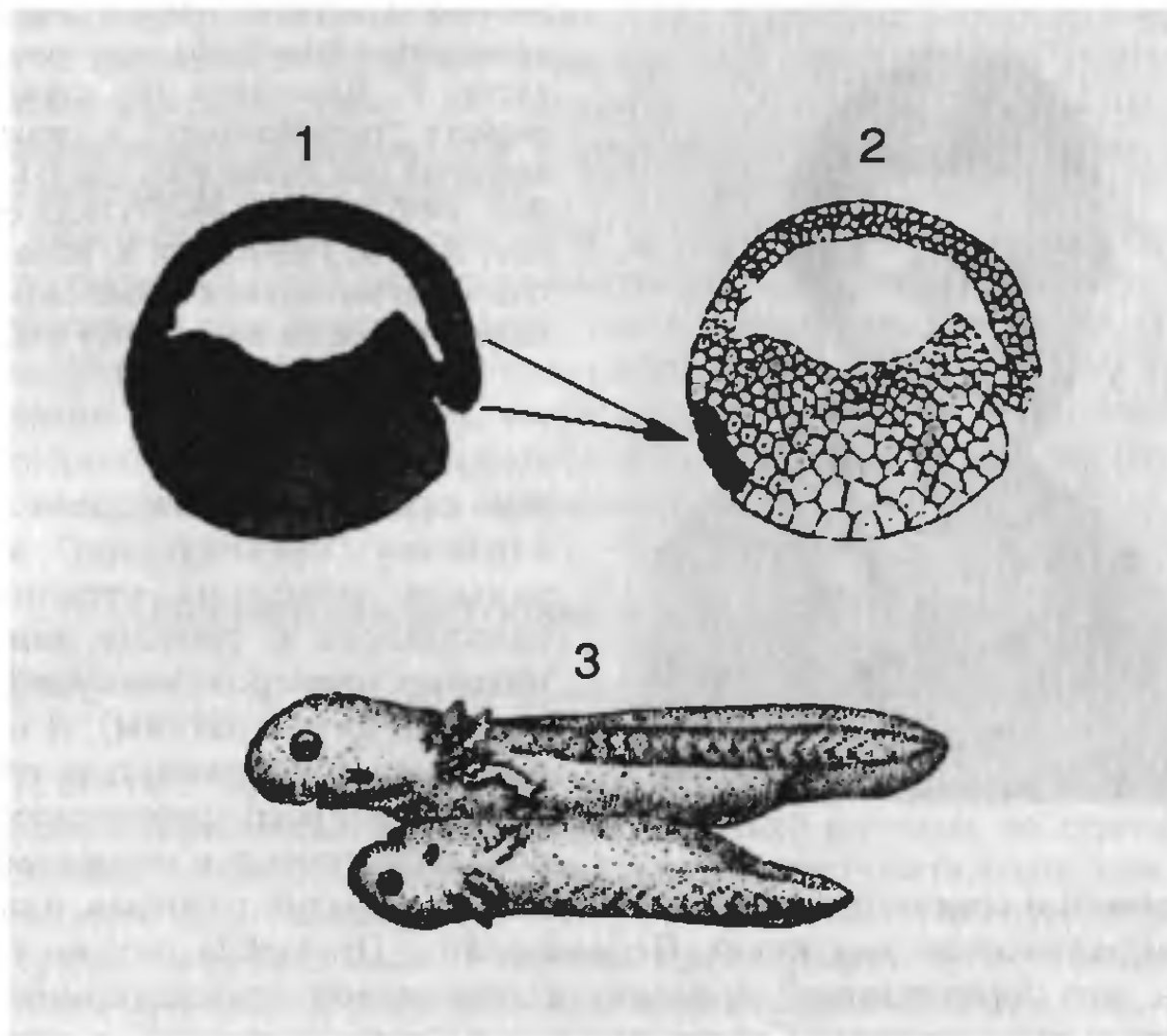


Рис. 3.2. Принципиальная схема опыта Г. Шлеманна и Х. Мангольд (так называемый organizer experiment; использованы фрагменты рисунков из: Gilbert, 1997). 1 – зародыш-донор дорзальной губы бластопора; 2 – зародыш-реципиент имплантированной дорзальной губы бластопора; 3 – личинки-двойники, каждая из которых содержит помимо других структур хорошо развитую нервную систему.

Основные выводы эксперимента

- ✓ Участок, взятый из спинной губы бластопора, способен направлять или даже переключать развитие того материала, который находится вокруг него, на определенный путь развития
- ✓ Боковая и брюшная стороны гастролы обладают более широкими потенциями к развитию, нежели их предполагаемое направление, так как вместо обычной поверхности тела в условиях эксперимента там образуется целый зародыш
- ✓ Достаточно точное строение новообразованных органов в месте пересадки указывает на эмбриональную регуляцию.

Эксперимент Г. Шпеманна с соавт. (1932 г.)

- ✓ Инактивированные нагреванием ткани "организатора" сохраняют свои индуцирующие свойства при их имплантации в вентральную эктодерму
- ✓ Культуральная среда из-под изолированного "организатора" обладает индуцирующей активностью

Таким образом, индуцирующие сигналы "организатора" должны иметь химическую природу

Г. Шпеманн назвал спинную губу бластопора **первичным эмбриональным организатором**

- ✓ Первичным потому, что на более ранних стадиях развития подобных влияний обнаружить не удавалось
- ✓ Организатором потому, что влияние происходило именно на морфогенез

Эмбриональная индукция



Директивная (предписывающая)

Происходит качественное изменение программы развития клеток-мишеней. Если по каким-либо причинам реагирующие клетки «ускользают» из-под директивных сигналов, то они способны следовать в дальнейшем по пути своей исходной дифференцировки.



Пермиссивная (разрешающая)

Отвечающие клетки под влиянием специфического сигнала начинают свою, предписанную им ранее, дифференцировку.

В отсутствие сигнала такие клетки не способны к развитию.

В 30-е гг. исследователи пытались установить природу индуцирующего действия.

Вскоре выяснилось, что разнообразные убитые ткани, вытяжки из самых различных тканей беспозвоночных и позвоночных животных, а также растений, несколько классов химических соединений (белки, нуклеопротеины, стероиды и даже неорганические вещества) могут вызывать индукцию.

Из этого стало ясно, что специфичность ответа прямо не связана с химическими свойствами индуктора.

Нейрональные индукторы-активаторы

Естественные нейрализирующие факторы «организатора» относятся к разряду секретируемых и способных к диффузии сигнальных молекул.

Требования для естественных нейролизирующих агентов:

- ✓ Экспрессироваться в «организаторе».
- ✓ относиться к секретируемым белкам, способным к диффузии.

Кроме экспрессирующихся в «организаторе» сигнальных полипептидных эффекторов в нейральной индукции принимают участия гомеобокс-содержащие гены.

Выбор эктодермой нейрального направления дифференцировки представляет собой результат антагонистических взаимодействий между активаторами и ингибиторами.

Ингибиторы — полипептидные сигнальные молекулы, которые синтезируются как «организатором», так и реагирующей эктодермой ранней гаструлы амфибий.

Нейральная индукция. Сравнительные аспекты.

Эмбриональные зачатки, функционально аналогичные шпенновскому «организатору» амфибий идентифицированы у других позвоночных животных, на основании способности индуцировать вторичный осевой комплекс в эмбриональной эктодерме.

У куриных зародышей серповидная полоска Коллера и гензеновский узелок обладают индуцирующими активностями, наподобие «организатора» амфибий.

Совмещение гензеновского узелка с эктодермой гаструлы амфибий приводит к образованию в последней вторичного осевого комплекса с нервной тканью.

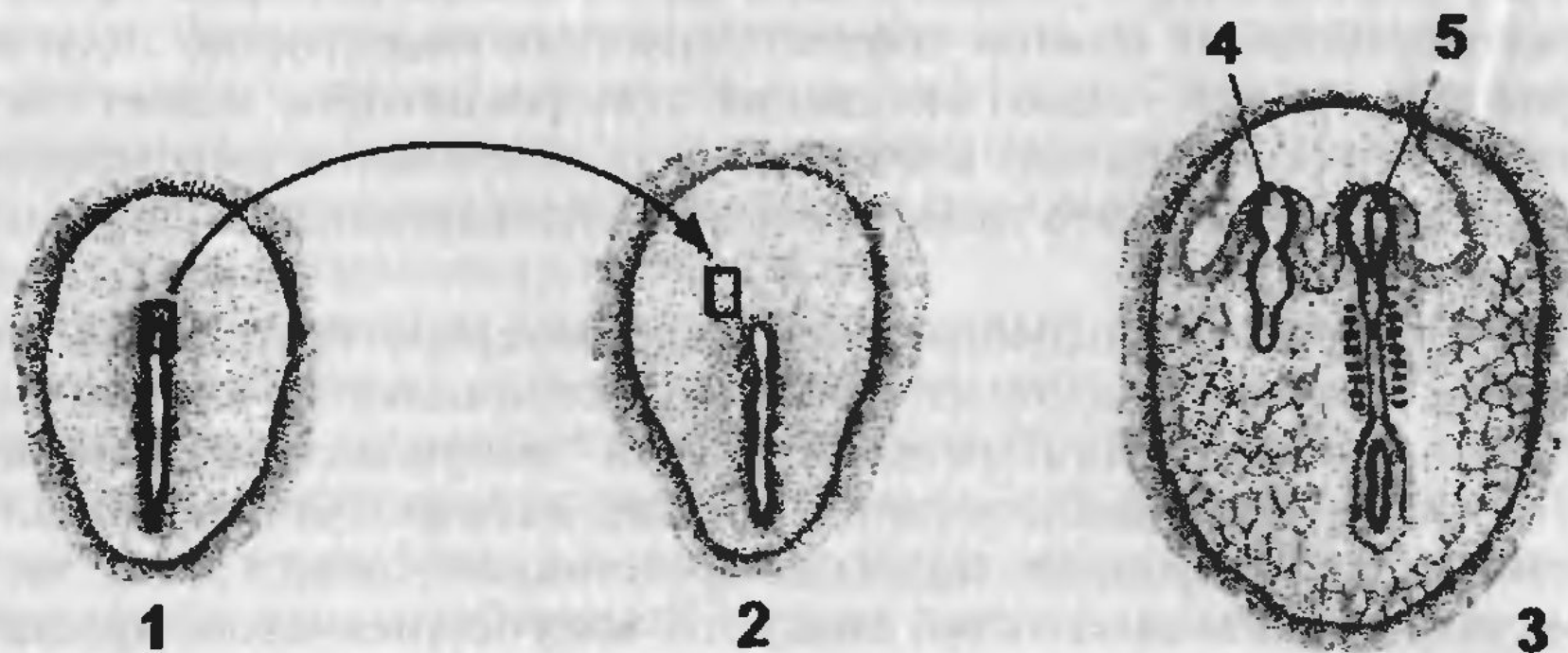


Рис. 3.4. Схема опытов по пересадке гензеновского узелка у зародышей птиц (из: Gilbert S., 1997; изменено).

Гензеновский узелок (1) зародыша утки имплантировали в эмбриональную эктодерму (так называемый “эпибласт”) куриного зародыша (2) на стадии гаструлы. Через несколько часов развития в эктодерме зародыша-реципиента наблюдали образование двух осевых комплексов: полностью сформированного хозяйского (5) и дополнительного (4), состоящего, как правило, из нервной трубки.

Полученные данные, указывают на возможное сходство сигнальных молекул, секретируемых «организаторами» амфибий и птиц.



Рис. 3.5. “Организатор” амфибий и функционально-сходные образования у зародышей рыб, птиц и млекопитающих (из: Lemaire, Kodjabachian, 1996; изменено).

На стадии ранней гаструлы зародыши амфибий и рыб имеют сферическую форму, зародыш кур уплощен и как бы распластан по поверхности желтка, а зародыш мышей имеет чашкообразный внешний вид. Перекрестно-заштрихованные овальные кружки – области расположения “организатора”; стрелки указывают направление миграции клеток “организатора” в процессе гаструляции.

Первичная регионализация нервной системы.

Нейральная индукция со стороны хордомезодермы («организатора») является первым актом, который определяет общий контур пространственной организации нервной системы в развитии позвоночных.

В процессе гаструляции сигналы, поступающие в эмбриональную эктодерму от подлежащего зачатка «организатора», отменяют эпидермальную дифференцировку эктодермальных клеток и предписывают им нейтральный путь развития.

Более того, «организатор» принимает участие в определении осевой полярности и размеров первичного нейтрального зачатка, называемого нервной пластинкой.

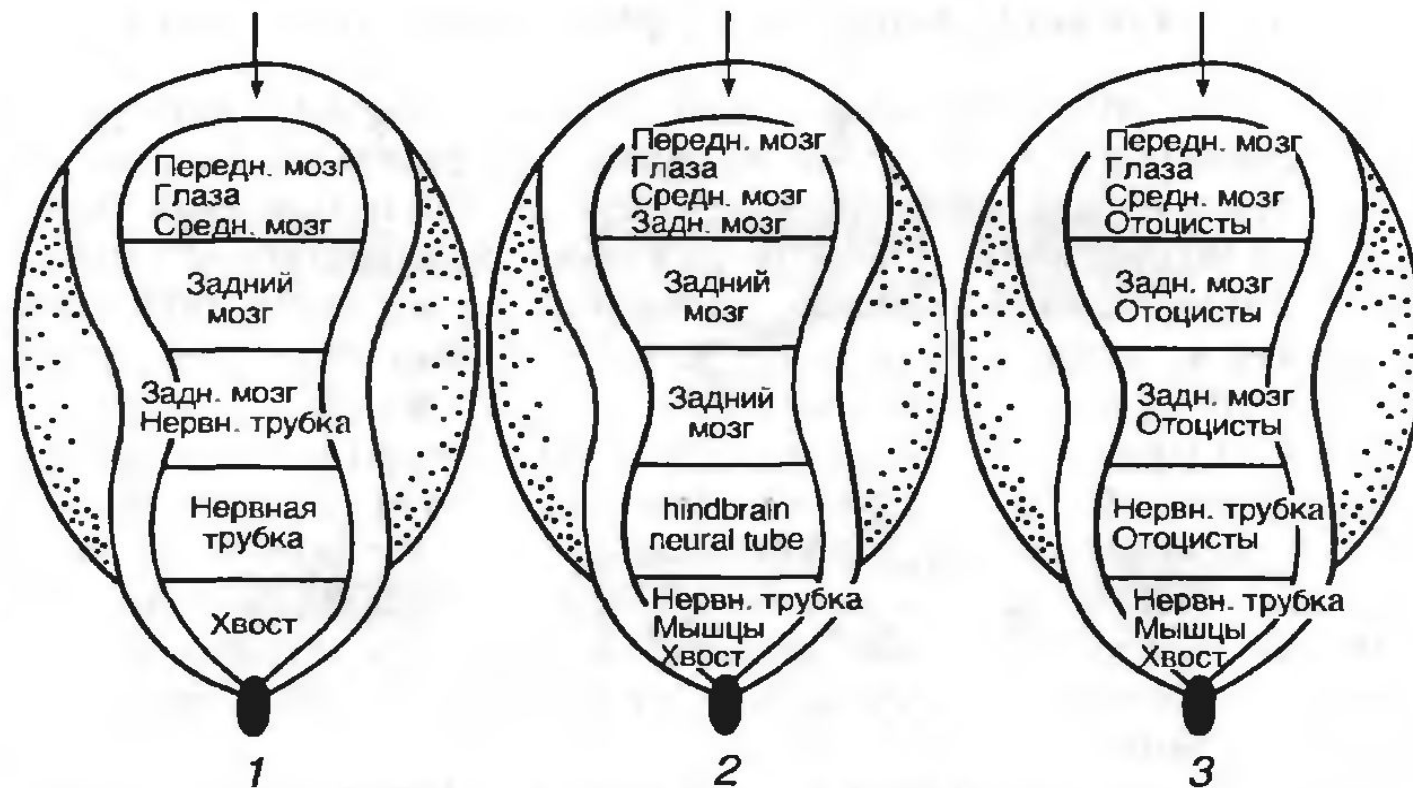


Рис. 4.1. Схема пространственного распределения нейральных потенциалов в нервной пластинке (стрелки) зародышей амфибий (по: Slack, Tappahill, 1992, изменено).

1 – дифференцировочная судьба разных отделов нервной пластинки в нормальном развитии; 2 – структуры, формирующиеся при изоляции и культивировании фрагментов нервной пластинки (т.е. способность разных отделов нервной пластинки к самостоятельному развитию); 3 – влияния, которые оказывают фрагменты нервной пластинки при воздействии на эквивалентную (тотипотентную) эктодерму ранней гастулы (эти данные указывают на то, что каждая зона нервной пластинки содержит гипотетические факторы, способные индуцировать в компетентной эктодерме разнообразные нейральные структуры). В общем наблюдается соответствие дифференцировочных потенциалов и способности к так называемому самостоятельному развитию разных отделов нервной пластинки вдоль ее передне-задней оси.

Реорганизация нейроэктодермы

О. Мангольд имплантировал различные области дорзальной мезодермы нейрул под эктодерму зародышей-реципиентов на стадии ранней гаструлы.

У всех зародышей-реципиентов развивались дополнительные «вторичные комплексы»:

- ✓ **Передние отделы** «организатора» индуцировали в эктодерме переднеголовые структуры с балансерами
- ✓ **Средние отделы** — головы с мозгом и глазами
- ✓ **Задние отделы** — образование задне-головных и туловищно-хвостовых структур

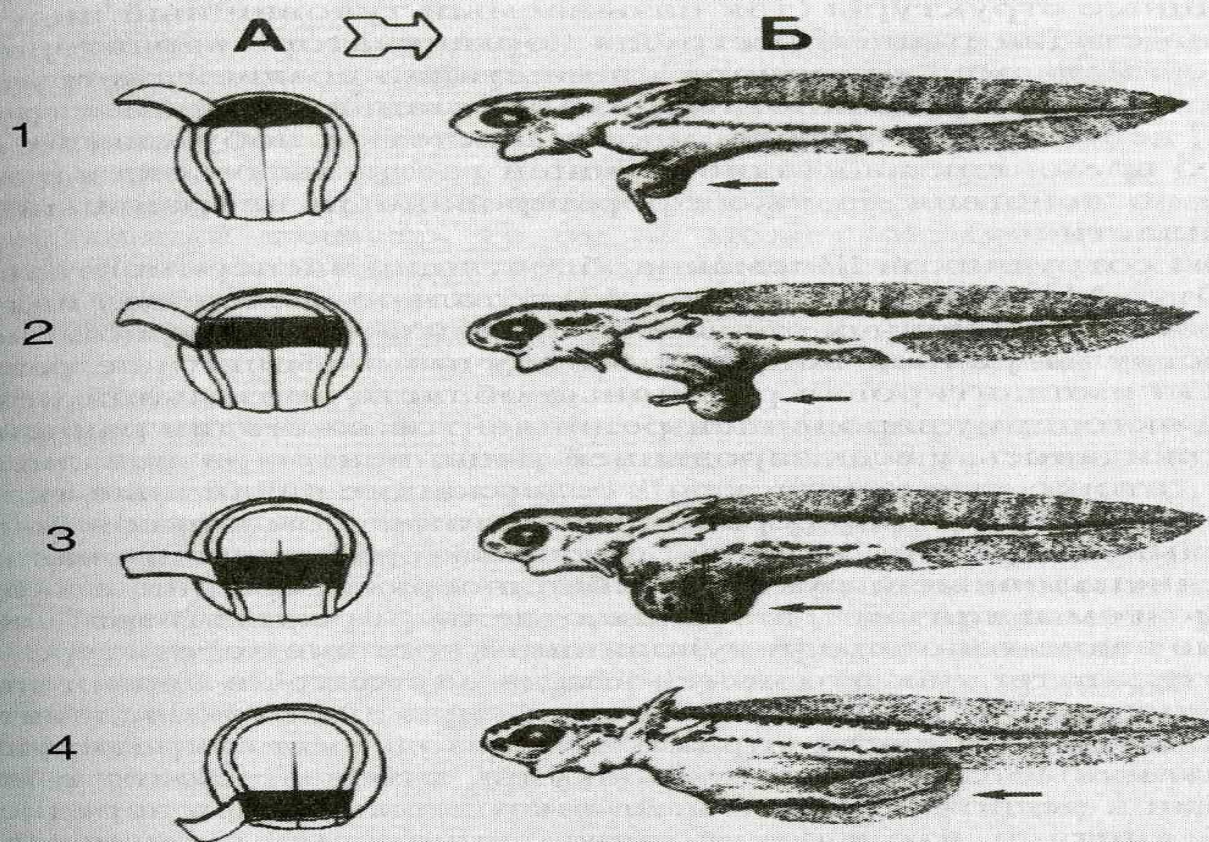


Рис. 4.2. Опыты О. Мангольд: регионально-специфичная индуцирующая активность дорзальной мезодермы (“организатора”) у зародышей амфибий на стадии поздней гаструлы – ранней нейрулы (по: Gilbert, Saxen. 1993; изменено).

Вдоль передне-задней оси тела зародыша-донора (А), отсепаровывали разные зоны нервной пластинки и вырезали соответствующие фрагменты (на рисунке отмечены черным цветом) подлежащей дорзальной мезодермы. Фрагменты дорзальной эктодермы подсаживали под эктодерму зародышей-реципиентов на стадии ранней гаструлы. Спустя несколько дней у зародышей-реципиентов наблюдали развитие “вторичных комплексов” (стрелки), содержащих: головы с балансами (1), головы с балансами, передним мозгом и глазами (2), задне-головные структуры (3), туловищно-хвостовые структуры (4).

Группа финских эмбриологов (С.Тойвонен) предоставила экспериментальные доказательства присутствия в дорзальной мезодерме, по крайней мере, двух типов сигнальных молекул, способных вызывать образование в эктодерме или головных или туловищных структур.

Данные эксперимента, также, свидетельствуют о неравномерном (возможно градиентном) распределения таких индукторов вдоль переднезадней оси дорзальной мезодермы.

В эмбриологии стали использовать термин морфоген, который объединял качественную и количественную характеристики действия эмбриональных индукторов.

Морфоген

Морфоген — это индуктор, который способен по-разному определять дифференцировочную судьбу многих клеток-мишеней, находящихся в зоне градиента его эффективных концентраций.

В эмбриональном развитии позвоночных градиенты морфогенов играют ведущую роль в регионализации мезодермы и нейроэктодермы.

Двухградиентная модель реорганизации нервной пластинки.

Согласно данной модели, предложенной С. Тойвененом, индуцирующее влияние дорзальной мезодермы приводит к формированию в нервной пластинке градиентов двух морфогенов:

- ✓ **Нейрализующего**
- ✓ **Медоэргмализующего.**

✓ **Нейрализующий фактор** формирует симметрично изменяющийся градиент вдоль дорзо-вентральной оси нервного зачатка, с максимумом в срединно-дорзальной зоне

✓ **Мезодермализирующий фактор** формирует концентрационный градиент вдоль переднезадней оси нервной пластинки, с максимумом в задней области. Градиент мезодермализирующего фактора заканчивается на уровне переднего отдела нервной пластинки.

Каждый из отделов будущей ЦНС детерминируется к развитию под влиянием разных соотношений нейрализующего и мезодермализующего индукторов.

- ✓ Избыток нейрализующего фактора - образование переднего и среднего мозга;
- ✓ Одинаковое соотношение концентрации обоих индукторов - формированию заднемозговых структур;
- ✓ В зоне избытка мезодермализующего фактора - развитие нервной трубки (спинного мозга).

После ряда экспериментов было установлено, что на начальных этапах индукции эмбриональная эктодерма детерминируется к развитию в мезодерму, а затем — в нервную ткань.

На завершающих этапах индукции региональная специфика нейрального зачатка определяется взаимодействием между нейроэпителием и мезодермой.

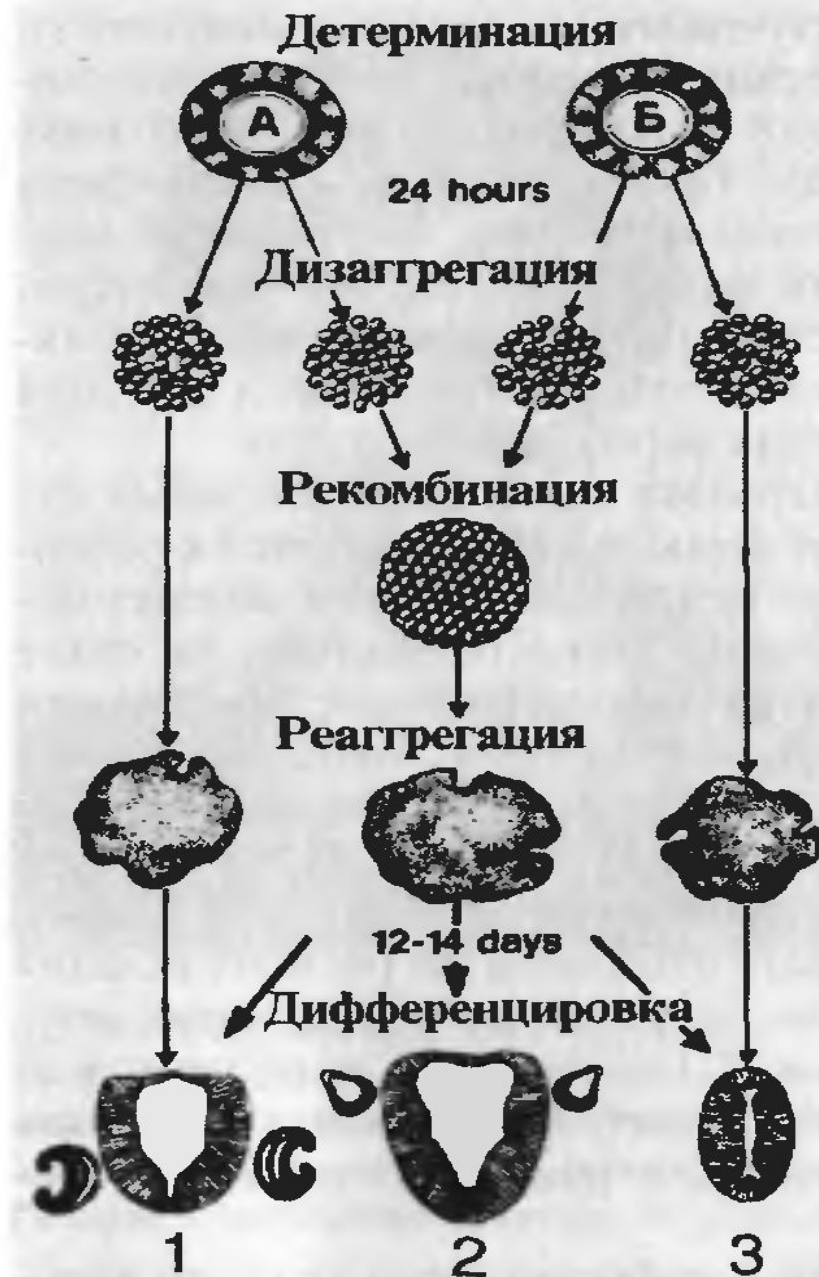


Рис. 4.4. Схема опытов, демонстрирующих, что в развитии нейральная регионализация осуществляется последовательно и включает несколько этапов (по: Gilbert, Saxen, 1993, изменено). “Передне-головной” (А) или “спинно-каудальный” (Б) тканевой индуктор помещали между двух фрагментов эктодермы ранней гастролы амфибий. После 24-часовой экспозиции индукторы удаляли, а эктодерму дезагрегировали на одиночные клетки. Затем готовили реагрегаты, включающие нейрализованные или мезодермализованные клетки или их смеси в различных пропорциях: 1 – под влиянием “передне-головного” индуктора клетки формировали ткань переднего/среднего мозга с глазами; 2 – под влиянием “спинно-каудального” индуктора клетки формировали нервные трубки (спинной мозг) и хвостовые структуры; 3 – смесь нейрализованных и мезодермализованных клеток давала начало как переднему и спинному мозгу, так и структурам, характерным для заднего мозга, включая слуховые пузырьки. Было сделано заключение, что в процессе нормального развития регионализация нервной системы определяется взаимодействиями ранее нейрализованной эктодермы (в процессе гастрюляции) с дорзальной мезодермой (в процессе нейруляции).

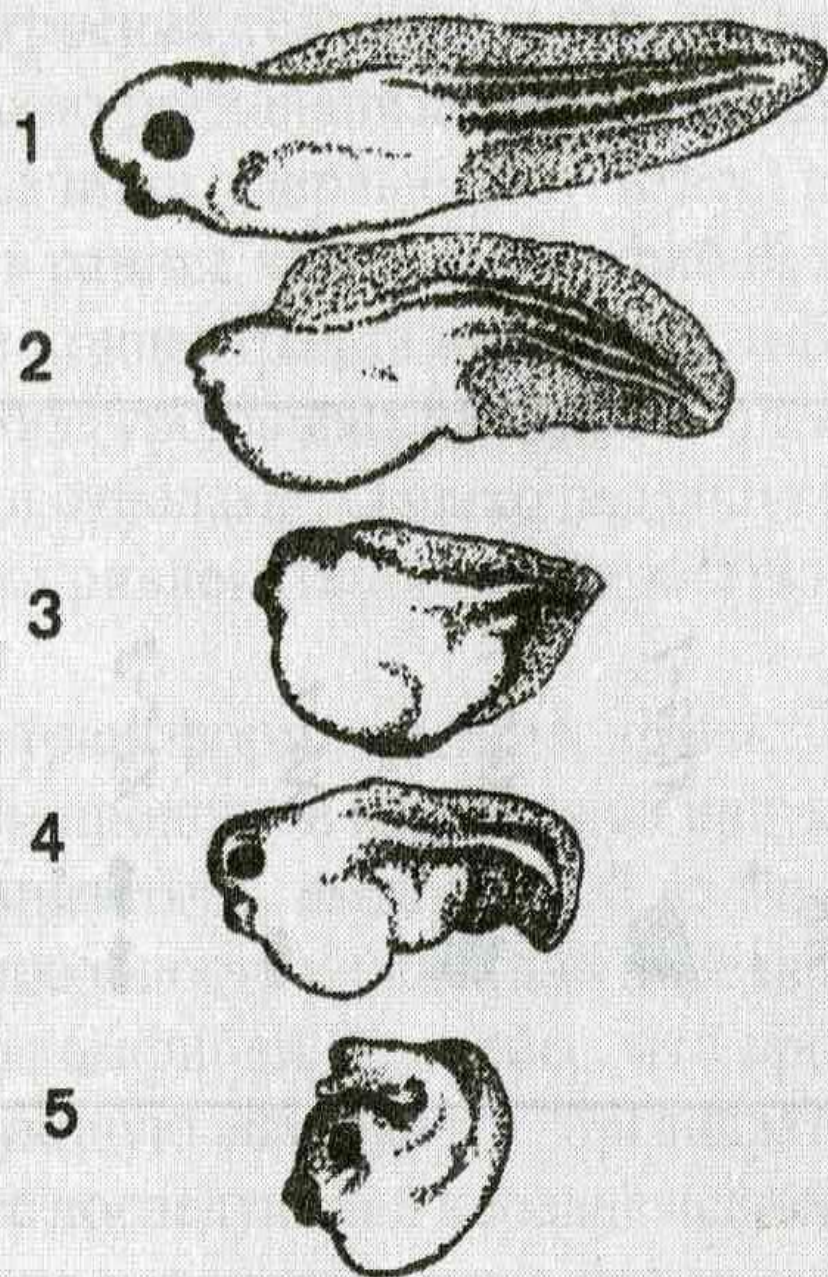
Реорганизация нейроэктодермы.

- ✓ Белок Xhox3 синтезируется «организатором»;
- ✓ Xhox3 – продукт гомеобокс-содержащего гена *Xhox3*;
- ✓ Играет важную роль в конце гаструляции начале нейруляции.

На стадии ранней нейрулы данный белок распределен в дорзальной мезодерме («организаторе») в виде концентрационного градиента вдоль переднезадней оси с максимумом в наиболее задних отделах.

Рис. 4.5. Белковый продукт Xhox 3 гена – молекулярный фактор регионализации нейроэктодермы в раннем развитии амфибий (по: Gilbert, Saxen, 1993, изменено).

1 – контрольный зародыш; 2, 3 – введение в зародыши мРНК Xhox 3 гена приводила к формированию личинок с редуцированным головным отделом или “безголовых” головастика; 4, 5 – введение в зародыши антител, связывающих белковый продукт Xhox 3 гена, вызывала нарушения в развитии туловищно-хвостовых структур.



«факторов роста фибробластов» (Fibroblast Growth Factors – FGFs)

У зародышей амфибий кандидатами на роль возможных агентов, вовлеченных в процессы «трансформации» нейроэктодермы, являются белки семейства «факторов роста фибробластов» (Fibroblast Growth Factors – FGFs).

Предполагается, что FGFs способны ингибировать реализацию переднемозговых потенций нейроэпителия.

Ретиноиды

Ретиноиды - не пептидные ростовые факторы, которые вовлечены в первичную регионализацию нервной системы.

Ретиноевая кислота (РК):

Влияет на нейральные потенции непосредственно в эктодерме;

Ингибирует транскрипцию генов, специфичных для переднемозговых структур. При этом экспрессия нейро-специфических генов, характерных для заднемозговых отделов, не нарушается.

Экзогенная РК провоцирует "смещение" экспрессии генов, специфичных для заднего и спинного мозга, в передние отделы нейрального зачатка.

Первые морфогенетические контуры будущего головного и спинного мозга начинают проступать на более поздних этапах развития.

До этого нервная пластинка должна сформировать нервную трубку.

Это сложный морфогенетический и механо-химический процесс, который начинается в области будущего головного мозга и постепенно распространяется на спинной мозг.

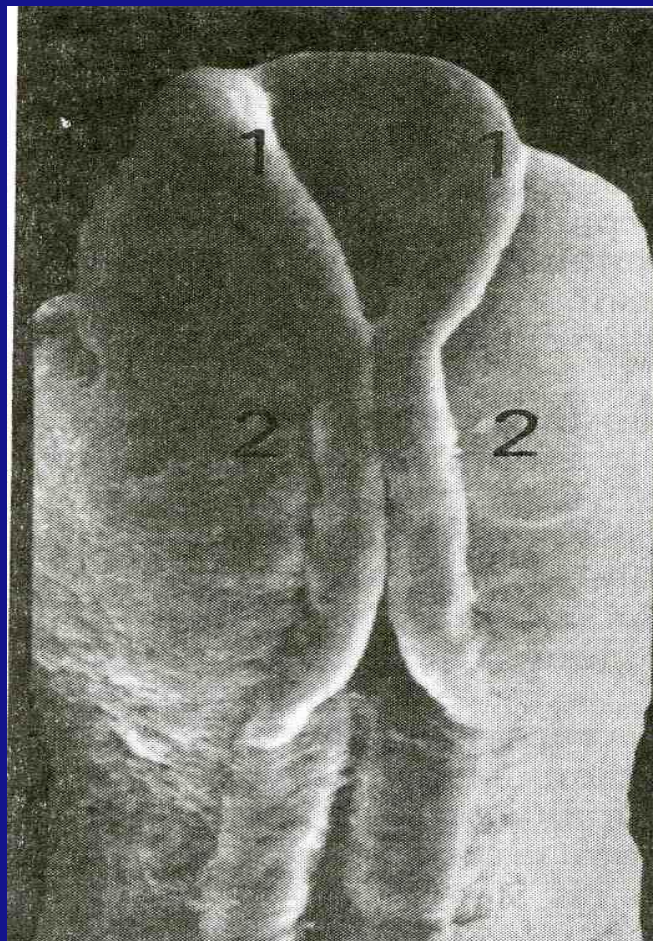


Рис. 4.7. Головная область зародыша кур на стадии 6 сомитов (по: Le Douarin et al., 1998, изменено). Нервные валики (1) уже сомкнуты на уровне среднего отдела головного мозга (2).