

# Развитие нервной системы



Мозг разных особей в общих чертах одинаков. Кроме того, он во многом похож у всех млекопитающих. Устройство мозга в основном определяется генетически, однако мелкие детали сетей зависят от электрической активности мозга, особенно на раннем этапе развития. Мы до сих пор далеки от полного понимания того, как развивается мозг, однако в последние годы был сделан прорыв благодаря революции в генетике.

## Берем одну оплодотворенную яйцеклетку, далее следуем инструкции

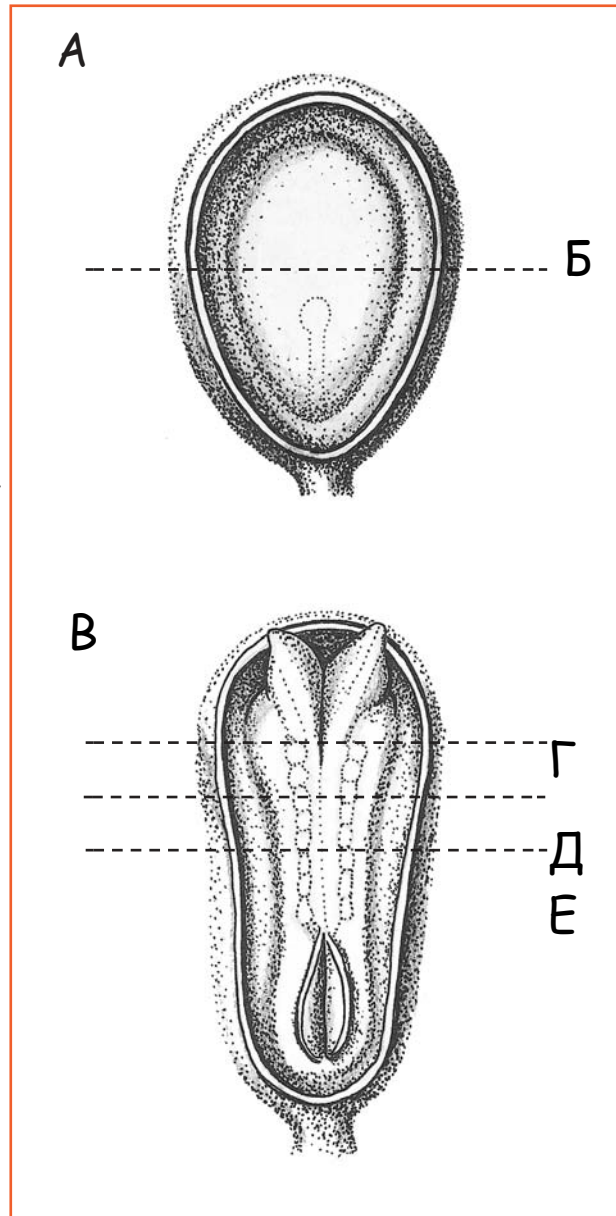
Человеческое тело и мозг развиваются из одной клетки - оплодотворенной яйцеклетки. Как? Основной принцип биологии развития заключается в том, что **геном** - это набор инструкций для создания тела, но не детальный проект. Геном состоит примерно из 40000 генов, которые руководят этим процессом. Выполнение этих инструкций напоминает китайское искусство изготовления бумажных фигур - ограниченный набор действий - согнуть, повернуть, разогнуть - создает структуру, для детального описания которой потребовалось бы множество рисунков. Начиная с эмбриона, сравнительно малый набор генетических инструкций способен произвести огромное разнообразие клеток и связей мозга во время развития.

Удивительно, но мы имеем много общих генов с плодовой мушкой **Дрозофилой**. Большинство генов, важных для развития нервной системы человека, впервые было идентифицировано в исследованиях на плодовой мушке. Нейробиологи, исследуя развитие мозга, используют различных животных - полосатого данио, лягушку, цыпленка, мышшь, и у каждого объекта имеются свои преимущества для изучения определенных молекулярных или клеточных событий. Эмбрион полосатого данио прозрачен, что позволяет наблюдать под микроскопом, как развивается каждая клетка. Мыши быстро размножаются - их геном был картирован и почти полностью идентифицирован. Цыплята и лягушки менее удобны для генетических исследований, однако их крупные эмбрионы позволяют проводить микрохирургические вмешательства, например - что случится, если переместить клетки в ненормальное местоположение.

## Первые шаги...

Первым шагом в развитии мозга является деление клеток. Другой ключевой шаг - дифференцировка клеток, когда клетки прекращают делиться и приобретают специфические характеристики, например, нейронов или глиальных клеток. Дифференцировка производит пространственное распределение. Различные виды нейронов мигрируют в разные места в процессе образования видов клеток.

Первое главное события образования видов клеток происходит на третьей неделе развития человеческого плода, когда плод представляет

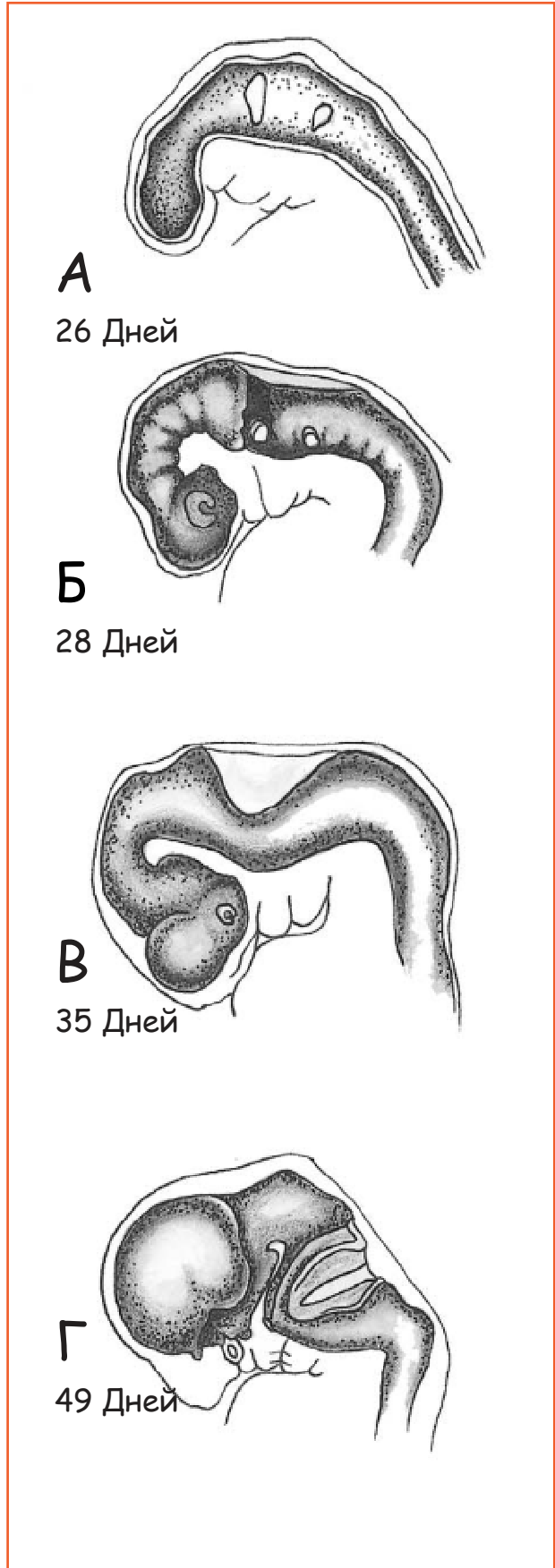
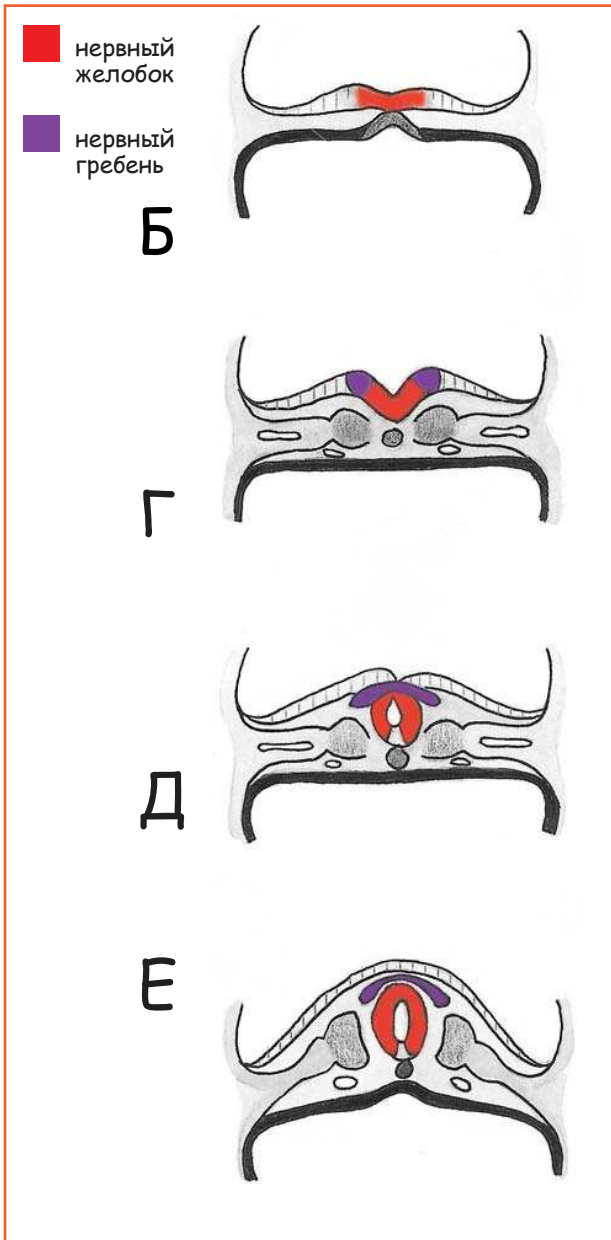


Нервная пластинка сворачивается в нервную трубку. А - Человеческий эмбрион через 3 недели после зачатия. Б - Нервная трубка, формирующая верхнюю (заднюю) поверхность эмбриона. В - Через несколько дней у эмбриона образуются большие головные складки на переднем конце. Нервная пластинка остается открытой в головном и хвостовом конце, но закрыта между ними. Г, Д, Е. Различные уровни оси от головы до хвоста показывают разные этапы закрытия нервной трубки.

собой два соединенных листка делящихся клеток. Небольшая часть клеток на верхней поверхности бислоя проинструктирована создать весь головной и спинной мозг. Эти клетки образуют структуру в форме теннисной ракетки - **нервную пластинку**, передняя сторона которой предназначена для формирования головного мозга, а задняя - спинного. Сигналы, определяющие судьбу этих клеток, приходят из нижележащего слоя, формирующего срединный скелет и мышцы эмбриона. Различные области ранней нервной системы экспрессируют различные поднаборы генов, обеспечивающие появление областей мозга - переднего, среднего и заднего мозга - с различными клеточной архитектурой и функциями.

### Сворачивание

Неделей позже нервная пластинка сворачивается, закрывается в трубку и погружается в эмбриона, становясь окруженной будущим эпидермисом. Будущие глубокие изменения происходят в следующие несколько недель, включая изменения формы клеток, деление и миграцию, межклеточную адгезию. Например, нервная трубка изгибается таким образом, что область головы наклоняется под прямым углом к области туловища. Дифференцировка



Морфогенез человеческого мозга между 4 неделями(А) и 7 неделями (Г) после зачатия. Различные участки увеличиваются, и происходят разнообразные изгибы вдоль оси голова-хвост.

приводит к все лучшему и лучшему разрешению, и в конце концов дает **индивидуальные особенности** молодым нейронам. Этот процесс иногда может нарушаться. Нарушение закрытия нервной трубки ведет к возникновению «*spina bifida*», состоянию, обычно относящемуся к нижней части спинного мозга. Это

плохо, но не опасно для жизни. Напротив, нарушение закрытия головного конца приводит к полному отсутствию организованного мозга - **анэнцефалии**.

## Знай свою позицию в жизни

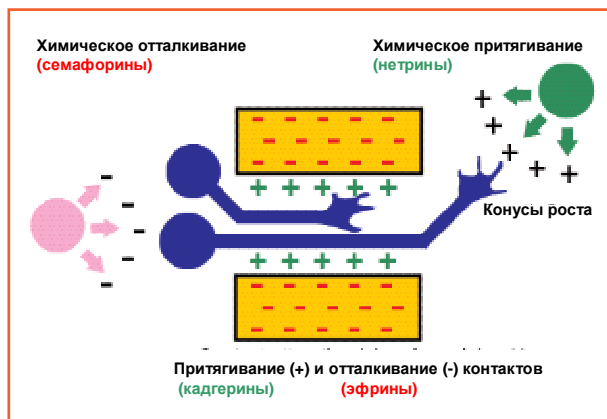
Принцип дифференцировки заключается в том, что клетки узнают свое расположение по отношению к основным осям нервной системы, переднезадней и верхненижней. В результате каждая клетка измеряет свое расположение по отношению к этим прямоугольным координатам, подобно картографу, вычисляющему свое местонахождение путем измерения расстояний от определенных точек. На молекулярном уровне это работает за счет того, что эмбрион устанавливает набор локализованных поляризованных участков в нервной трубке, которые секретируют сигнальные молекулы. Молекула диффундирует от источника, образуя градиент концентрации. Примером такого чувствительного к расположению механизма является верхненижняя ось спинного мозга. Нижняя часть нервной трубки экспрессирует секретируемый протеин с удивительным названием - «**Звуковой дикобраз**». Звуковой дикобраз диффундирует и влияет на клетки по дорсовентральной оси в зависимости от их положения. После закрытия звуковой дикобраз вызывает экспрессию гена, создающего определенный тип интернейронов. Далее, низкие концентрации Звукового дикобраза вызывают экспрессию другого гена, создающего мотонейроны.

## Остаться на месте или знать, куда идти

Как только нейрон обрел свою индивидуальность и прекратил делиться, он отрачивает свой аксон с увеличенным кончиком, называемым **конусом роста**. Как ловкий горный гид, конус роста специализирован для движения через ткань, используя свои навыки для выбора лучшего пути. При этом он продвигает аксон за собой, как собака на длинном поводке. Когда цель достигнута, конус роста теряет способность двигаться и формирует синапс. **Управление аксоном** - это великий навигационный подвиг, точно выполняемый на коротких и длинных расстояниях. Помимо того, что клетка цели выбирается очень точно, конус роста, чтобы добраться до нее, должен пересечь другие конусы роста, направляющиеся в разные места. По пути управление дает сигналы, которые привлекают (+) либо отталкивают (-) конусы роста, помогая им найти свой путь. Молекулярные механизмы, отвечающие за появление этих сигналов, пока остаются малоизученными.

## Созданный электрической активностью

Хотя с самого начала достигается высокая точность пространственного расположения нейронов и их соединений, создание проводящих путей в некоторых частях нервной системы происходит позднее за счет **вызванного активностью усовершенствования**, например, укорочения аксонов и смерти нейронов. Эти потери могут показаться расточительными, однако не всегда возможно или желательно сделать полноценный отличный мозг только строительством. Например, точное создание контактов между нейронами



Различные виды управления подают сигналы нейронам (синие), когда они увеличивают свои аксоны и конусы роста (бугорки на передних концах). Локальные и далекие сигналы могут привлекать, либо отталкивать конусы роста. Есть некоторые примеры специфических молекулярных управляющих сигналов.

в глазу и мозге, абсолютно необходимое для четкого зрения, частично достигается за счет электрической активности сетчатки. Начальный избыточный набор соединений возникает в критический период, после которого основная модель зрительной системы готова, примерно в 8 недель у обезьян и 1 год у людей. Волнует вопрос, возможно ли повторно активировать такие ранние программы развития в случаях патологической потери нейронов (как при болезнях Альцгеймера и Паркинсона) или травмы спинного мозга, ведущей к параличу. В последнем случае можно способствовать росту аксона после травмы, однако вопрос о том, сможет ли он создать необходимый контакт, остается областью интенсивных исследований.

## Геномная революция

Мы быстро получаем полный список генов, необходимых для строительства мозга. Благодаря поразительной силе молекулярно-биологических методов, мы можем изучать функцию генов, изменяя их экспрессию, где и когда мы захотим во время развития. Основной задачей сейчас является создание иерархии генетического контроля, конвертирующего пласт клеток в работающий мозг. Это одна из главных проблем нейронауки.

## Передовые исследования

Стволовые клетки - это клетки тела, имеющие способность превратиться в любой из различных видов клеток. Некоторые из них, называемые эмбриональными стволовыми клетками, размножаются очень рано в развитии. Другие найдены в костном мозге и в пуповине, соединяющей мать и ее новорожденного ребенка.

Нейробиологи пытаются установить, могут ли стволовые клетки быть использованы для восстановления поврежденных нейронов во взрослом мозге. Большинство работ к данному моменту сделано на животных, и есть надежда, что в итоге мы сможем восстанавливать области мозга, пораженные болезнями, такими как болезнь Паркинсона.

