

Вопросы лекции:

- ❑ Эволюция нервной системы от простейших до человека.
- ❑ Основные типы организации нервной системы.
- ❑ Нейроонтогенез млекопитающих. Морфогенез. Апоптоз.
- ❑ Нейрохимическое созревание. Факторы регуляции развития.

ОРГАНИЗМЫ БЕЗ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1. РАСТЕНИЯ



Гигантская секвойя, США, 115 м



Арабидопсис, 25 см



Долговечная сосна, США, Невада, 5100 лет

2. ПРОСТЕЙШИЕ



3. ПАЗАЗИТЫ

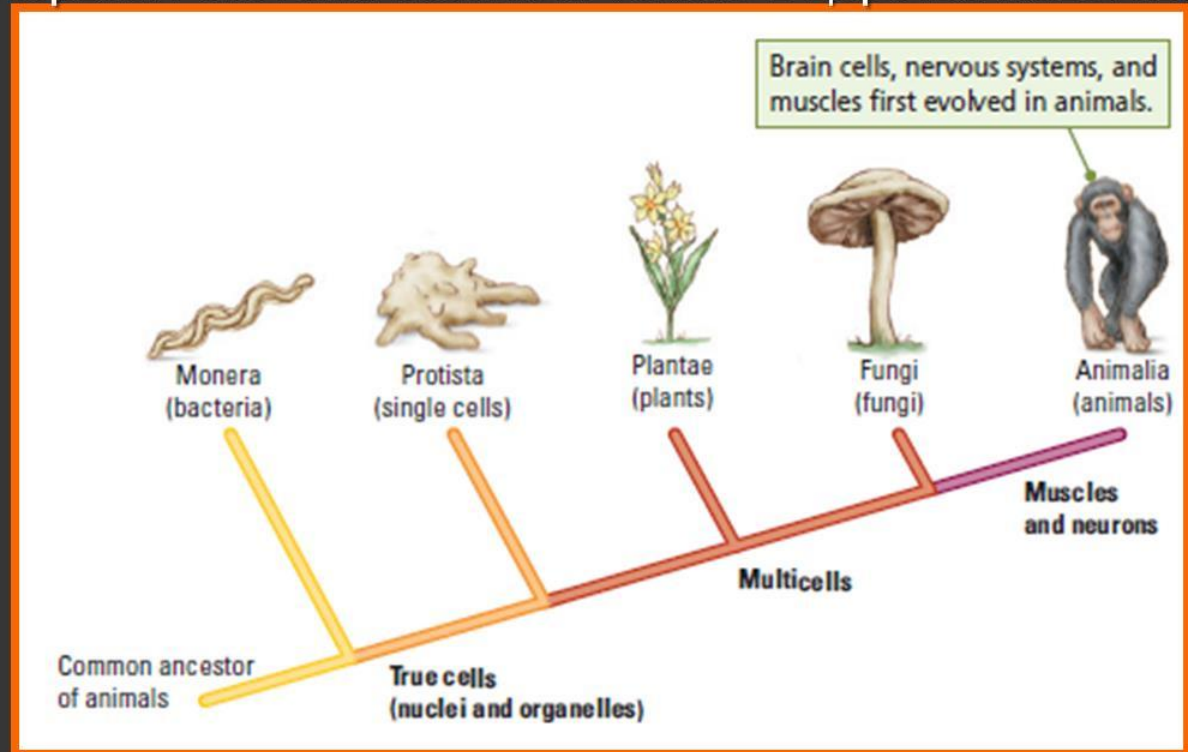
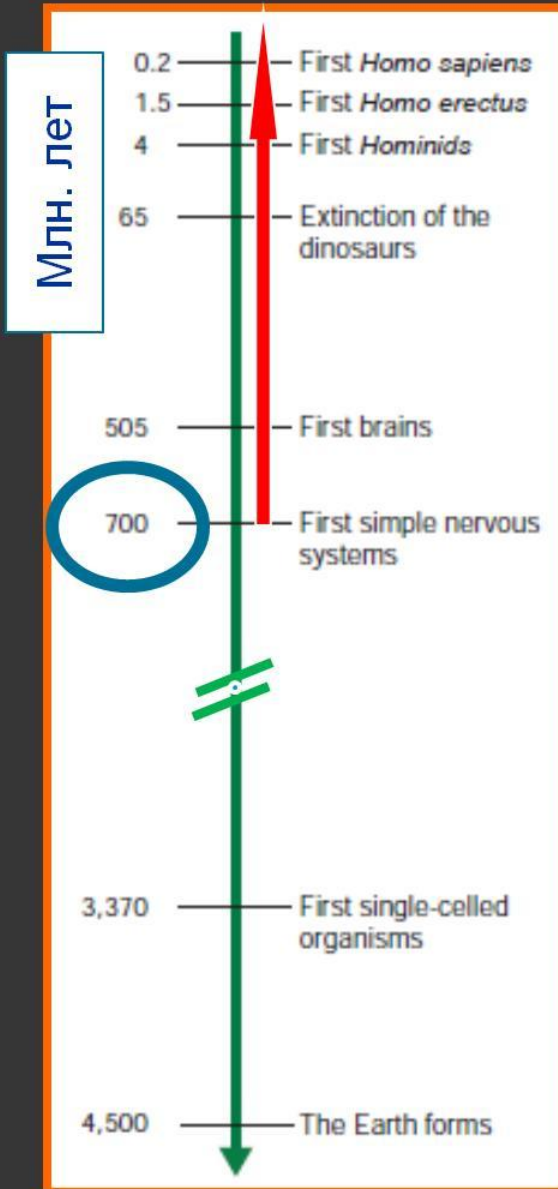


otvetin.ru

Солитер – нервная система сильно редуцирована

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ДИНАМИКА

Нервная система возникла только в царстве животных



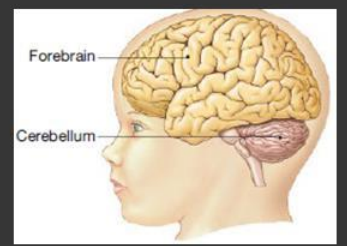
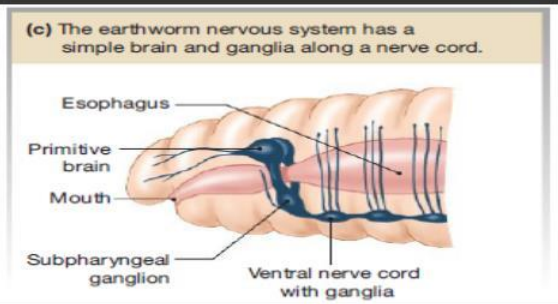
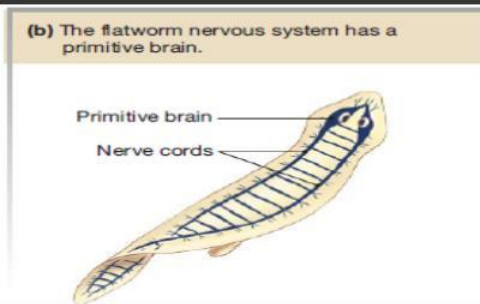
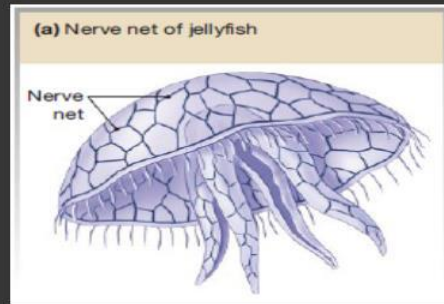
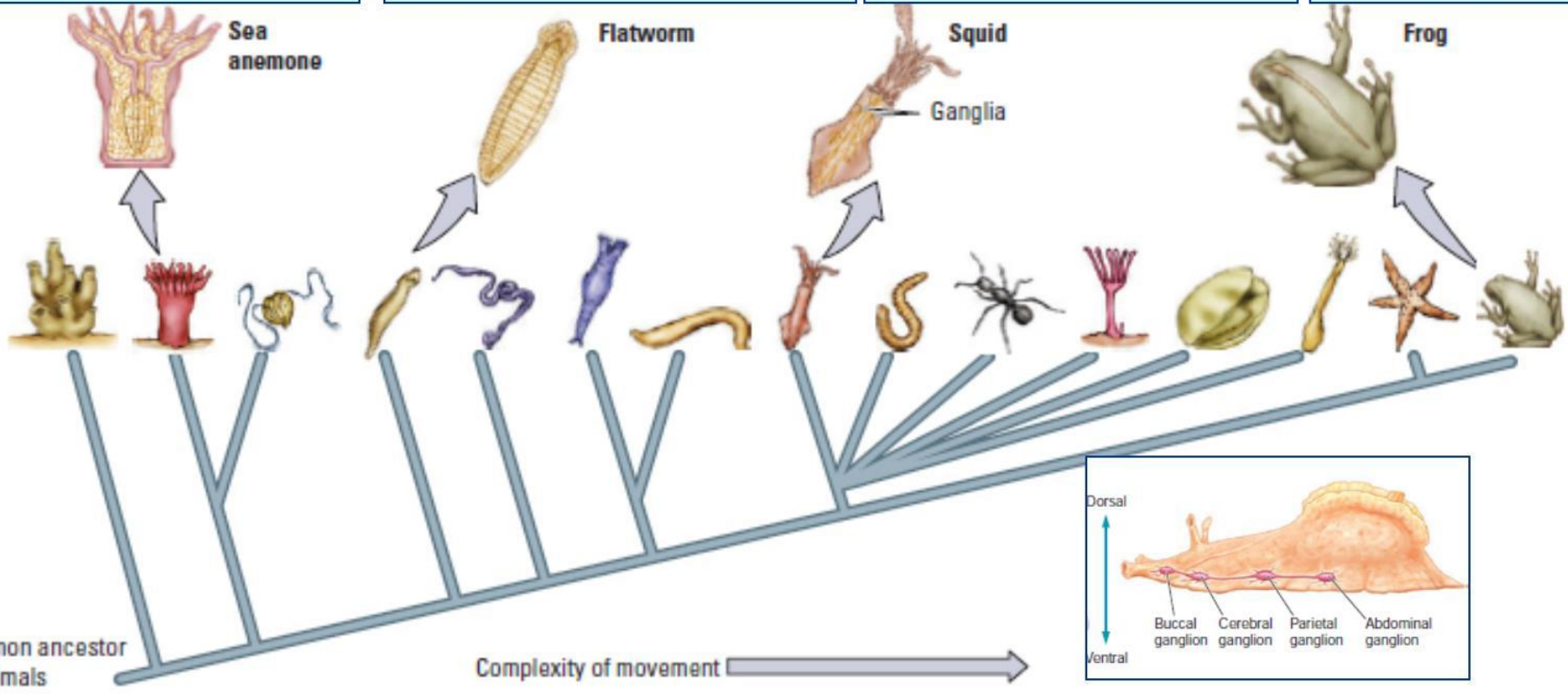
ЭВОЛЮЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нервная сеть:
диффузная, мозга нет

Сегментированная НС:
билатеральная симметрия

Узловая НС: ганглии – примитивный мозг

Головной и спинной мозг



УСЛОЖНЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ЭВОЛЮЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОЗВОНОЧНЫХ



Особенности строения нервной системы позвоночных:

- Билатеральная симметрия;
- Сегментированное строение спинного мозга;
- Защита ЦНС костными образованиями;
- Прогрессивный рост переднего мозга при развитии конечностей;
- Перекрест нервных путей (прав. полушарие – левая сторона и наоборот);
- Расположение нервной системы позади сердца и ЖКТ.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ МОЗГА ПОЗВОНОЧНЫХ



Миногоа

Мозг примитивный
Мозжечок неразвит
Главный отдел - задний



Мозжечок



Зрител. доля



Обонят. доля



Передние отделы



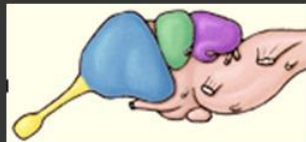
Рыбы

Появление мозжечка
Появление промежуточного отдела
Главные отделы - видоспецифичны



Амфибии

Увеличение переднего мозга
Зачатки четверохолмия
Главный отдел - средний + промежут.



Рептилии

Появление неокортекса,
стриарной системы, четверохолмия.
Развитие мозжечка

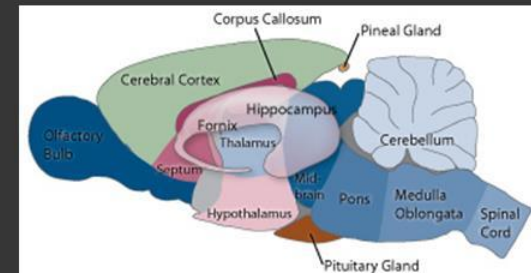


Птицы

Редукция неокортекса
Прогресс стриарной системы
Совершенствование мозжечка

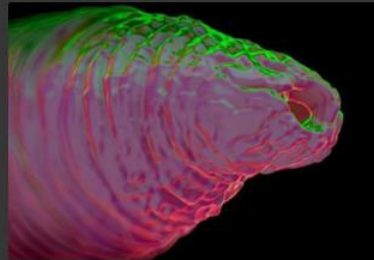
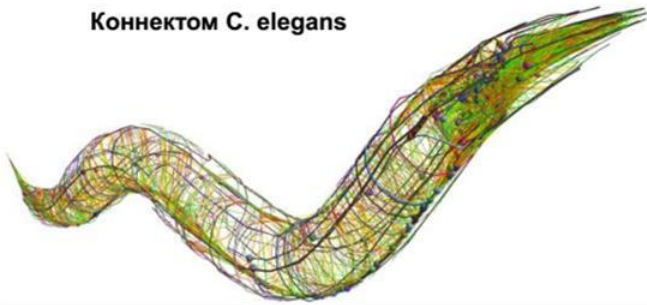


Энцефализация
Кортикализация

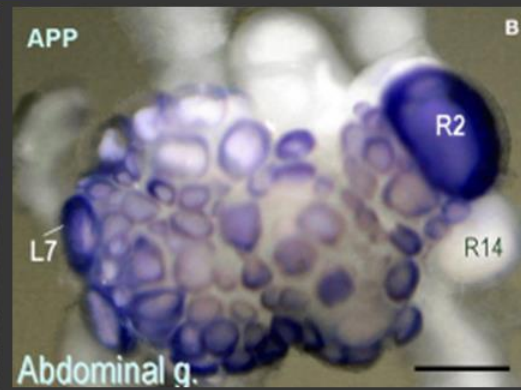


Caenorhabditis elegans, 1000 / 300 клеток

Коннектом *C. elegans*



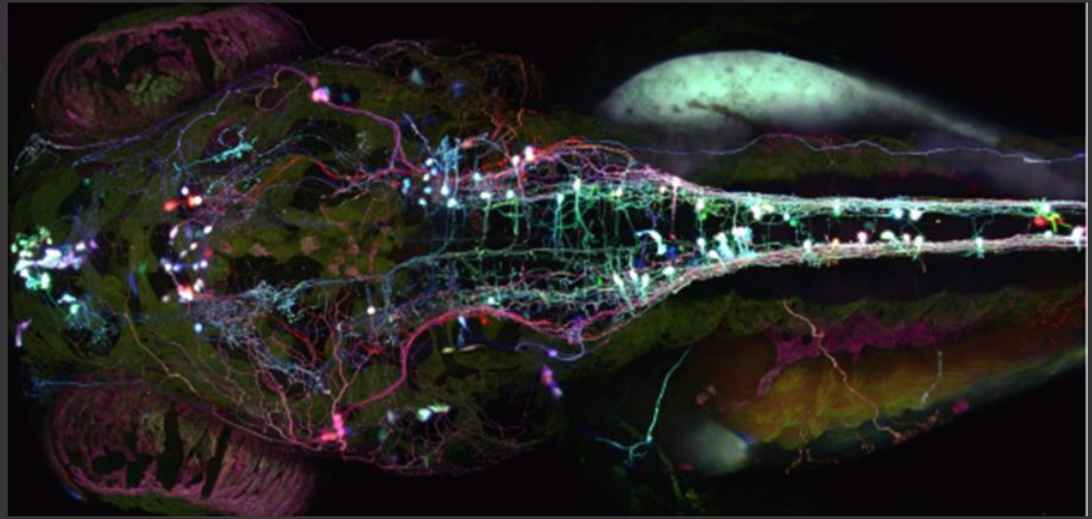
Улитка: 20 тыс. нейронов



Дрозофила: более 100 тыс. нейронов



Данио рерио: более 1 млн. нейронов



Мышь: около 70 млн. нейронов

Кошка: около 1 млрд. нейронов

Ч/о обезьяны: 7-10 млрд. нейронов

**Человек: около 100 млрд. нейронов
(85-90 млрд.)**

Электрические и химические принципы работы нервных систем весьма похожи.

Это позволяет, в числе прочего, предварительно испытывать лекарства на животных...

Как же изучать настолько сложные системы?

Немного спасает ситуацию общность принципов работы мозга – на молекулярном, клеточном и сетевом уровнях.

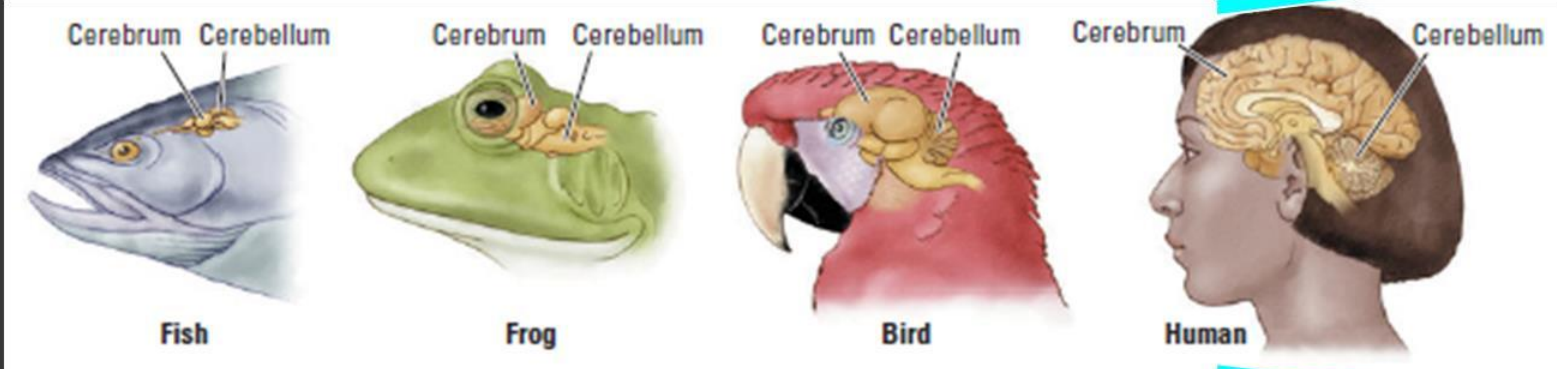
Слон:

250 млрд., но в коре б. п/ш – лишь 5 млрд. (больш-во остальных в мозжечке).

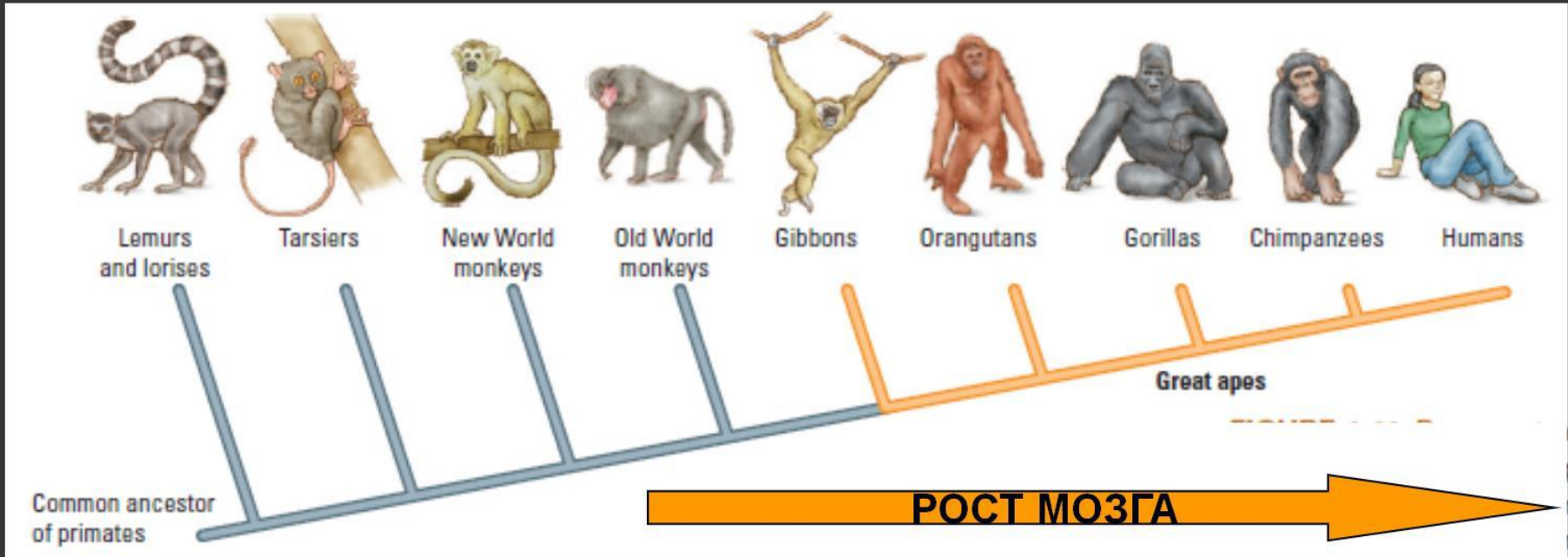
У человека в мозжечке около 50% нейронов.

ЭВОЛЮЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОЗВОНОЧНЫХ

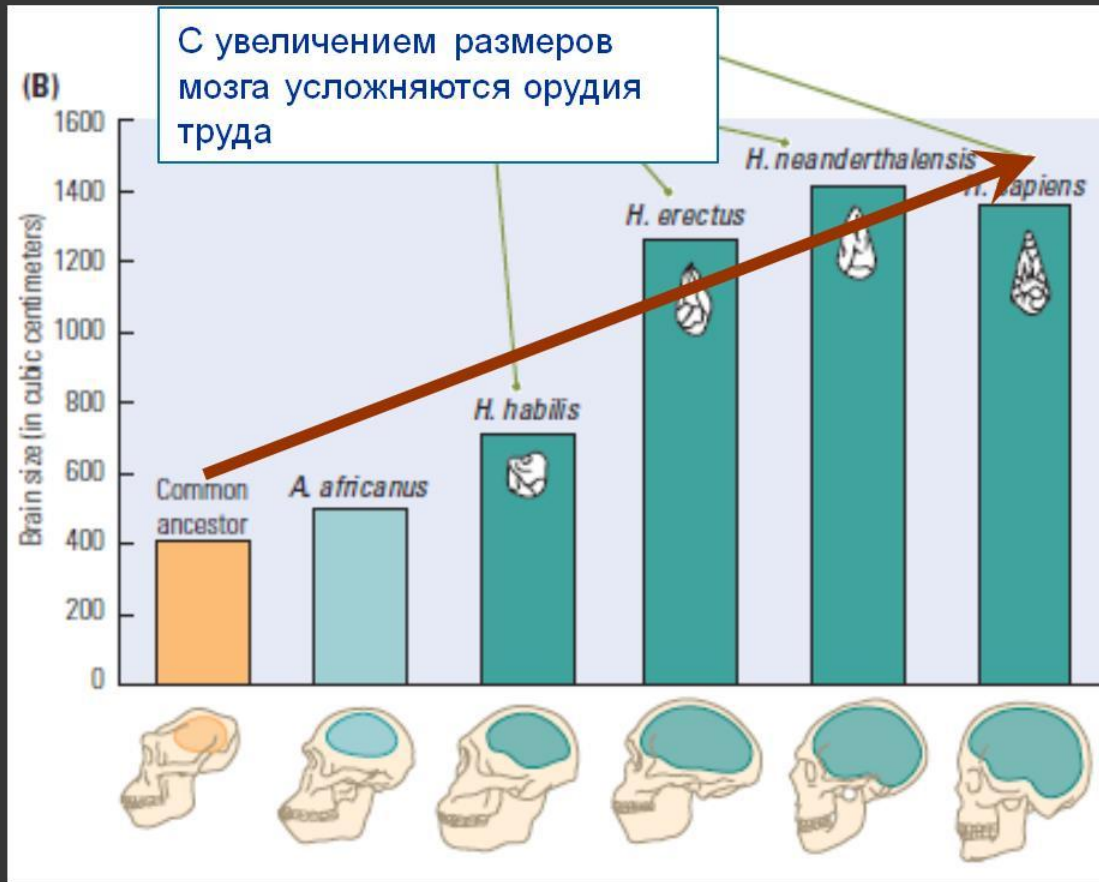
УСЛОЖНЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ



УВЕЛИЧЕНИЕ КОРЫ И МОЗЖЕЧКА



РАЗМЕРЫ МОЗГА ГОМИНИД



Соврем. человек Неандерталец

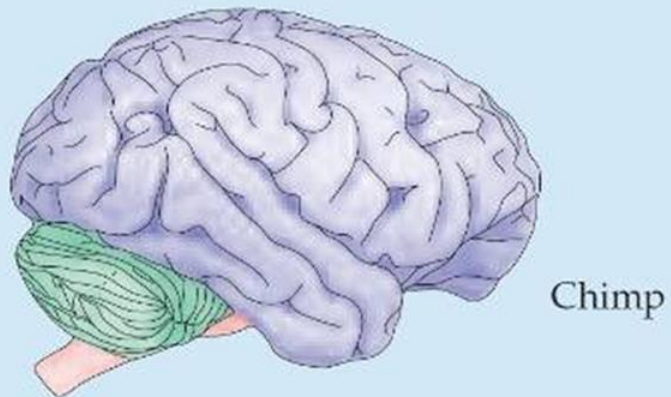
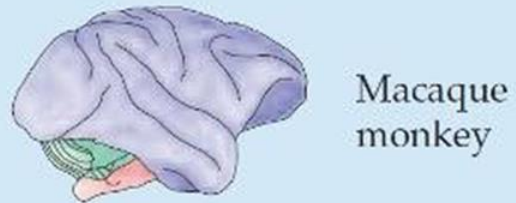


↓ зрительной и островковой (обонятельной) коры

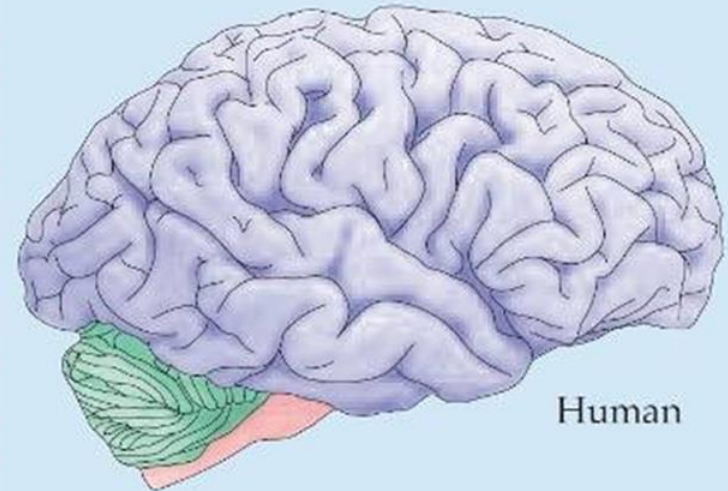
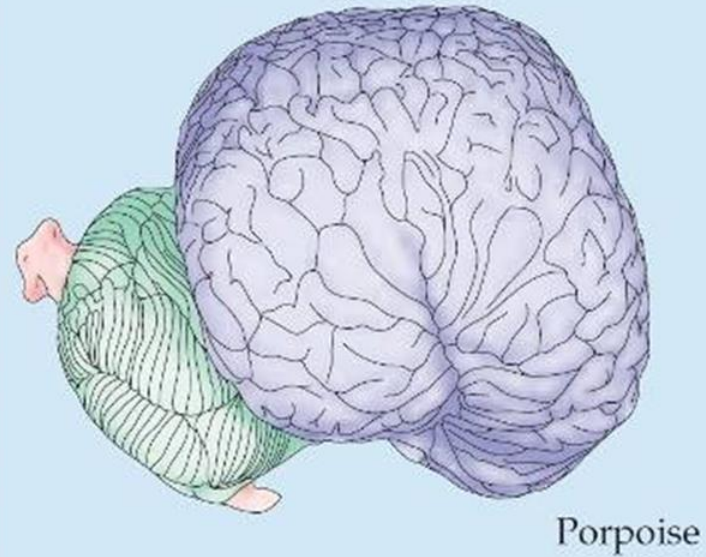
- A. africanus* – астралопитек африканский;
- H. habilis* – человек умелый;
- H. erectus* – человек прямоходящий;
- H. neanderthalensis* – неандерталец;
- H. sapiens* – человек разумный.



3 cm



СОПОСТАВЛЕНИЕ РАЗМЕРА МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

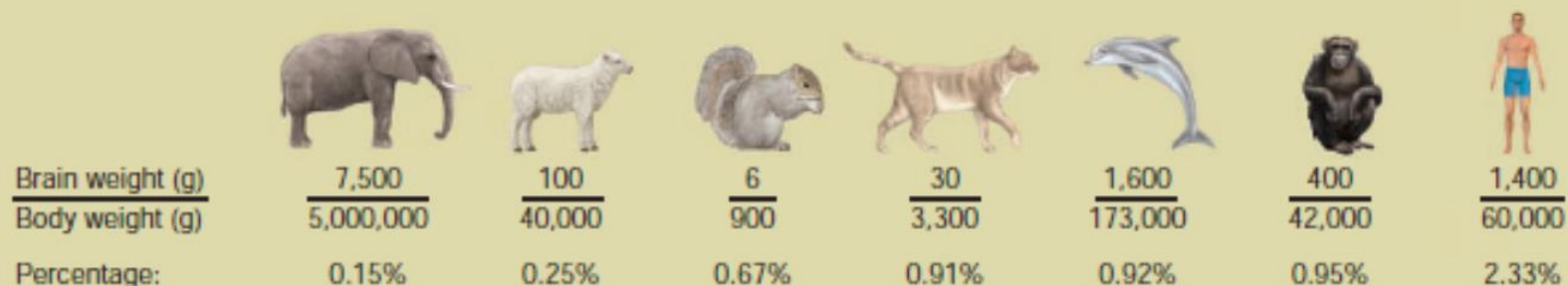


КОЭФФИЦИЕНТ ЭНЦЕФАЛИЗАЦИИ

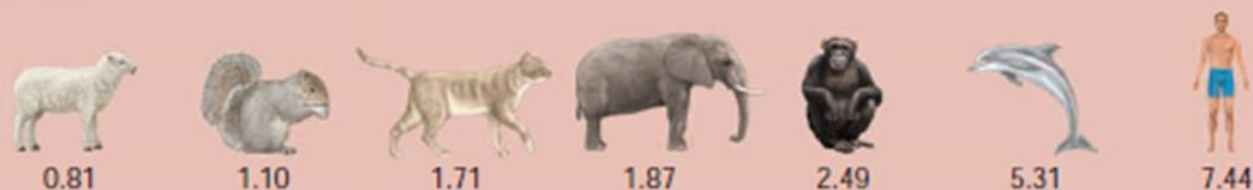
(a) Brain Weight (g)



(b) Brain Weight as a Percentage of Body Weight



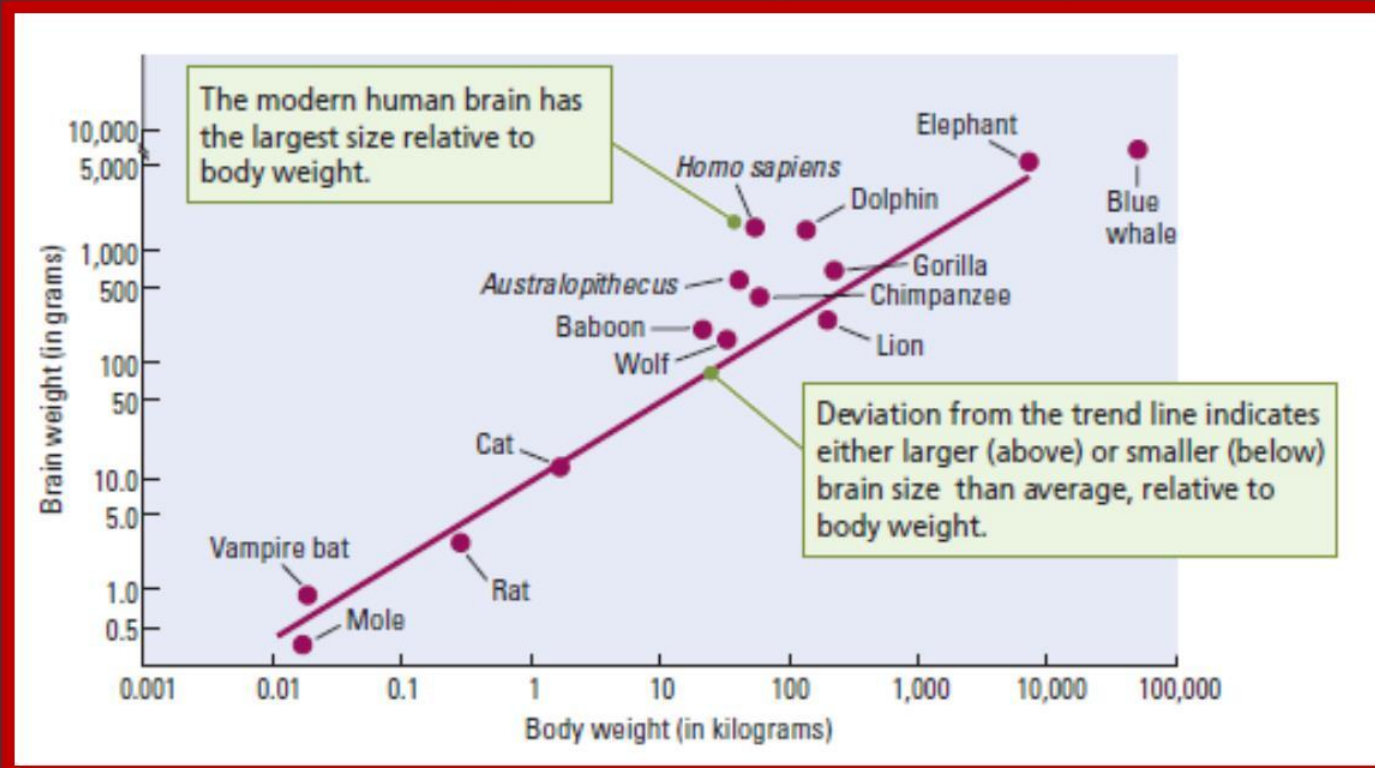
(c) Encephalization Quotient



$$EQ = \frac{m}{0,12M^{2/3}}$$

m — масса мозга в граммах,
 M — масса тела в граммах.

КОЭФФИЦИЕНТ ЭНЦЕФАЛИЗАЦИИ



КОЭФФИЦИЕНТ ЦЕРЕБРОЛИЗАЦИИ: $m \times m/M$

человек — 32

слоны — 10

гоминиды — 7,35

китообразные — 6,25

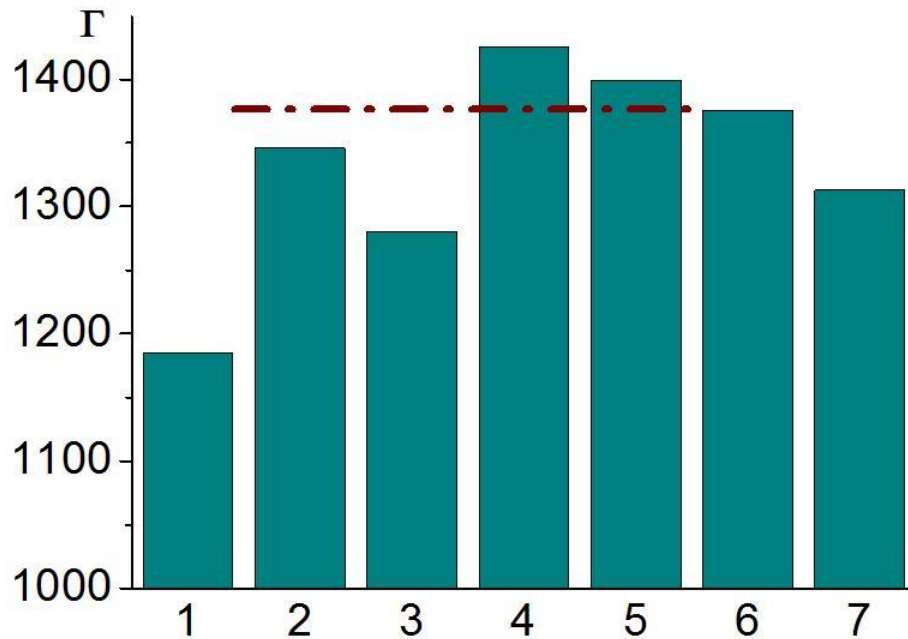
насекомоядные — 0,06

m — масса мозга в граммах,

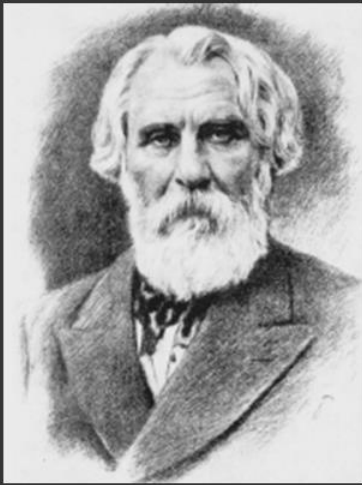
M — масса тела в граммах.

Аллометрическая зависимость (Снелл): $m = aM^b$

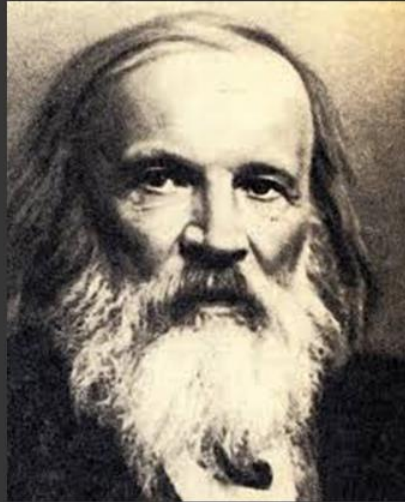
ВЕС МОЗГА (Г)



- 1 – австралийцы;
- 2 – англичане;
- 3 – французы;
- 4 – немцы;
- 5 – русские;
- 6 – корейцы;
- 7 – японцы.



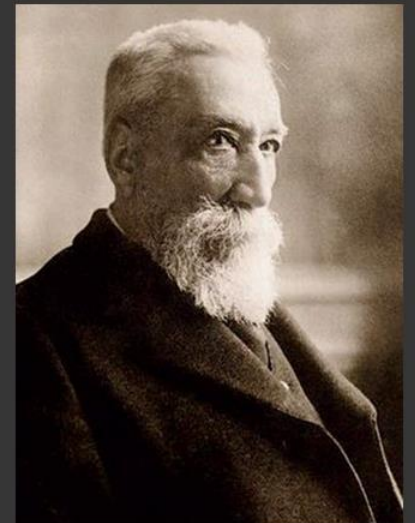
И.С. Тургенев
2012 г.



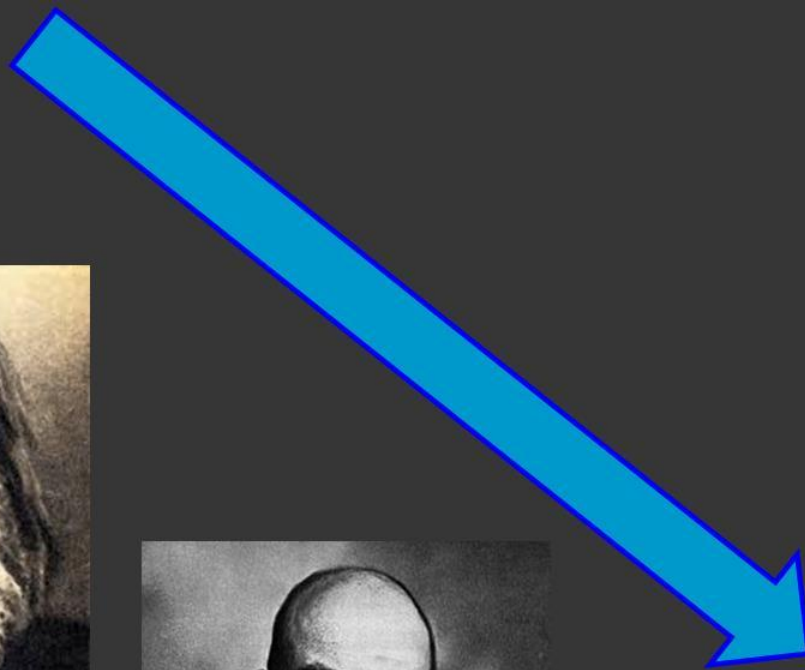
Д.И. Менделеев
1650 г.



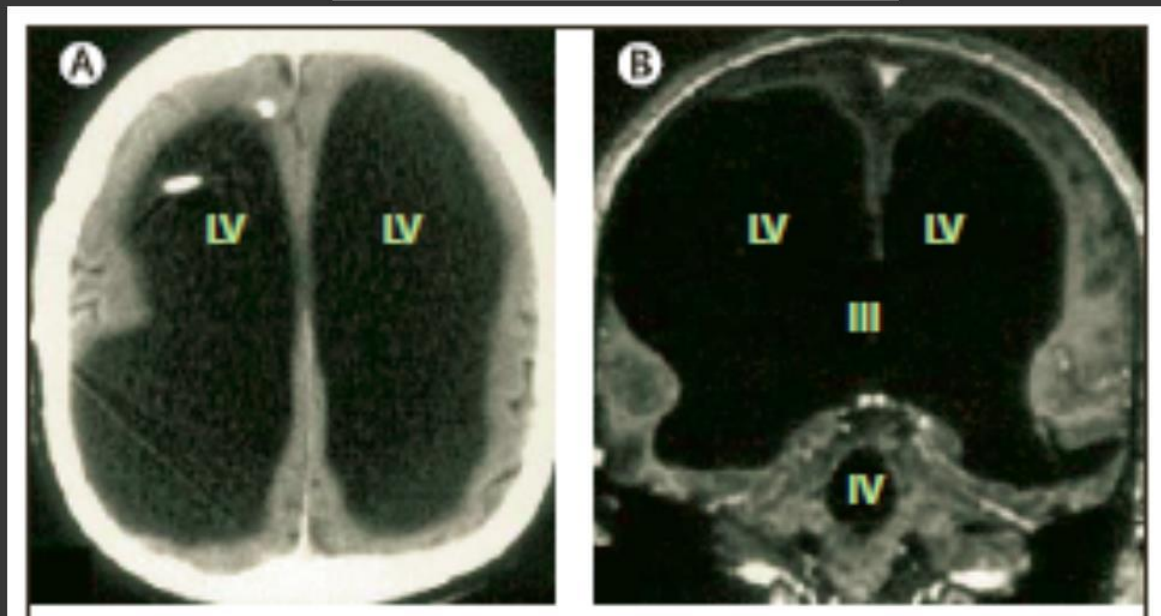
В.И. Ленин
1340 г.



А. Франс
1017 г.



Brain of a white-collar worker

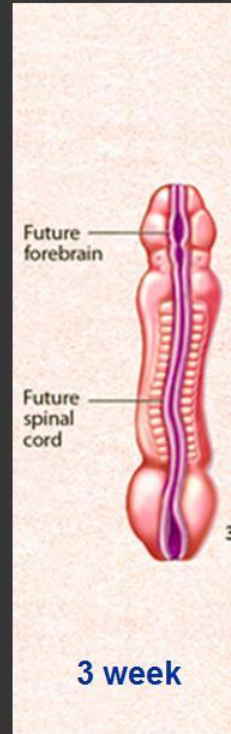
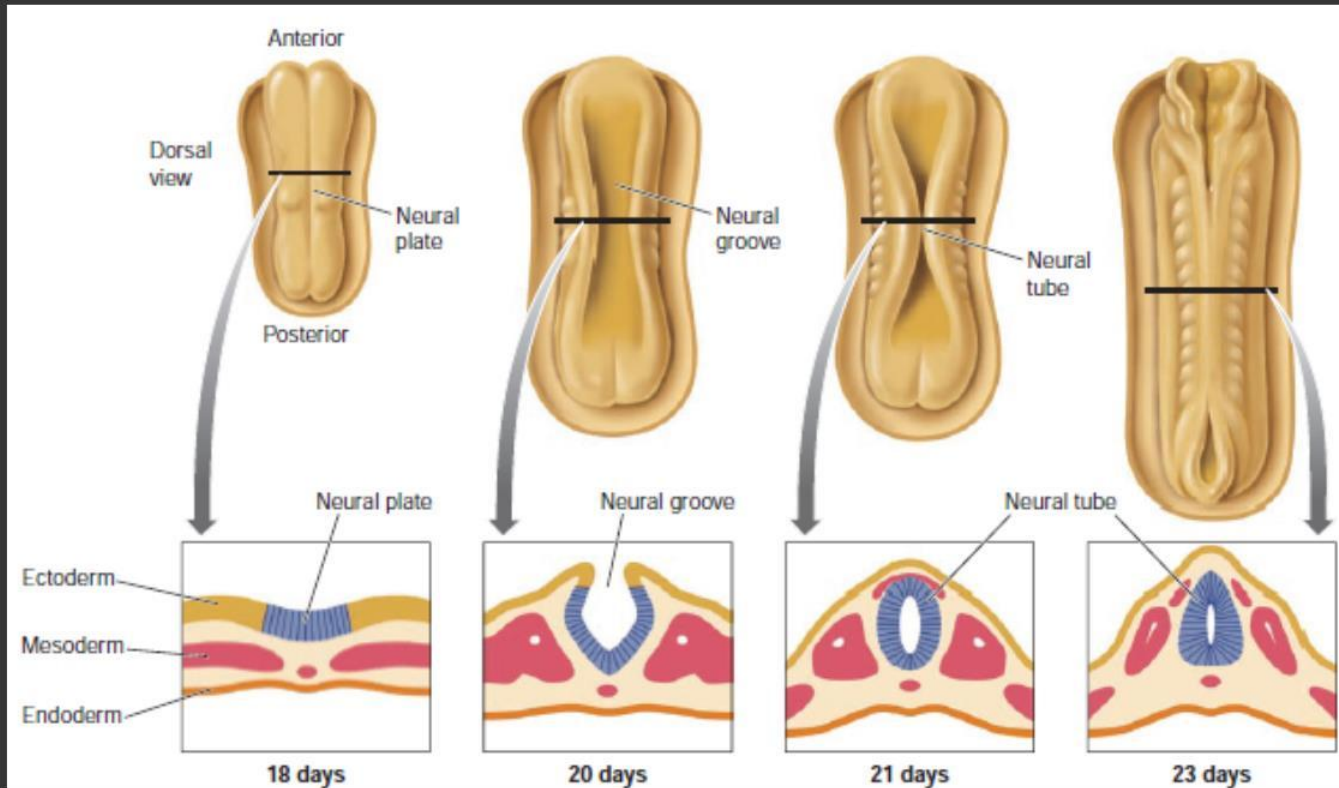


Есть такие люди, к которым просто хочется подойти и поинтересоваться, сложно ли без мозгов жить?

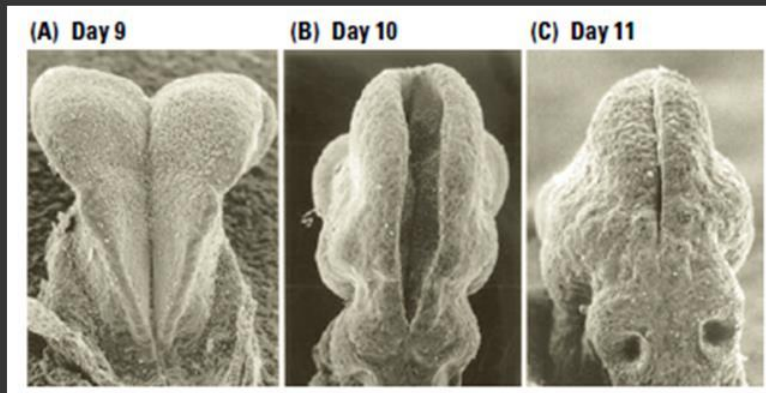
Фаина Раневская

ФОРМИРОВАНИЕ НЕРВНОЙ ТРУБКИ – первая стадия развития нервной системы

Человек



Мышь

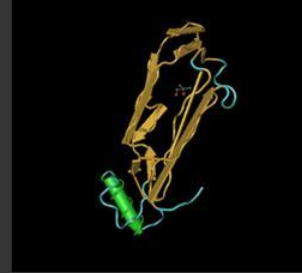


Сканирующий микроскоп

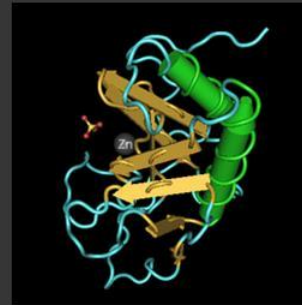
Что индуцирует процесс???

ОСНОВНЫЕ МОРФОГЕНЫ (эмбриональные индукторы) В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

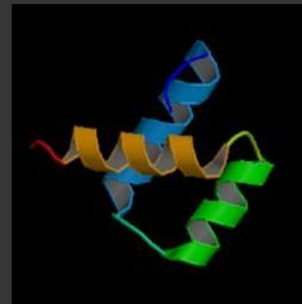
1. BMP – Bone Morphogenetic Protein



2. SHH - Sonic hedgehog



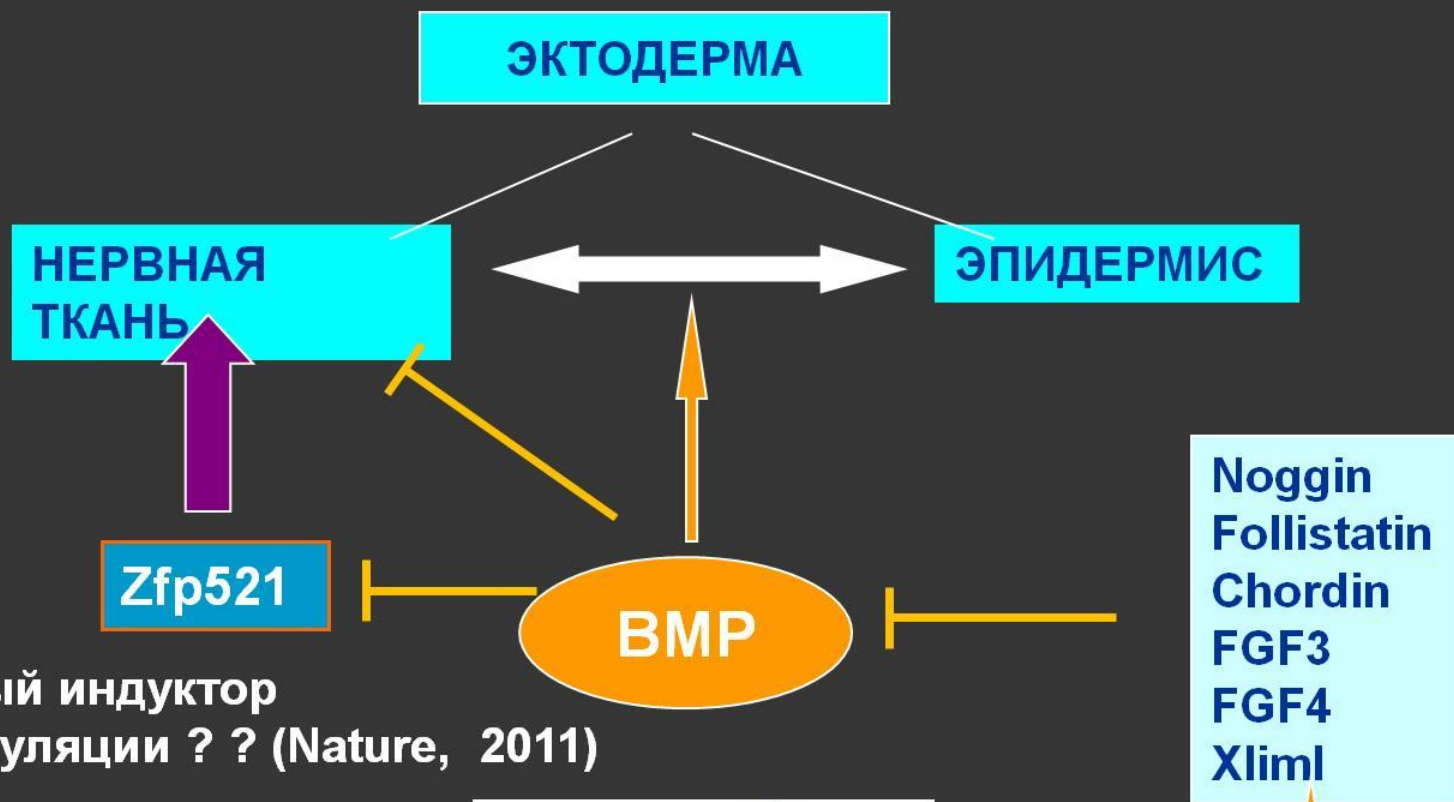
3. Homeobox-containing или Нох гены



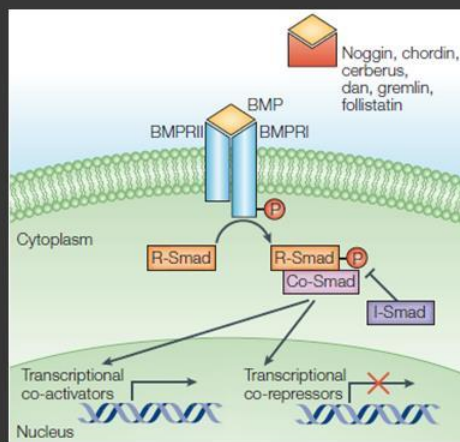
Дорзо-вентрально

Каудо-рострально

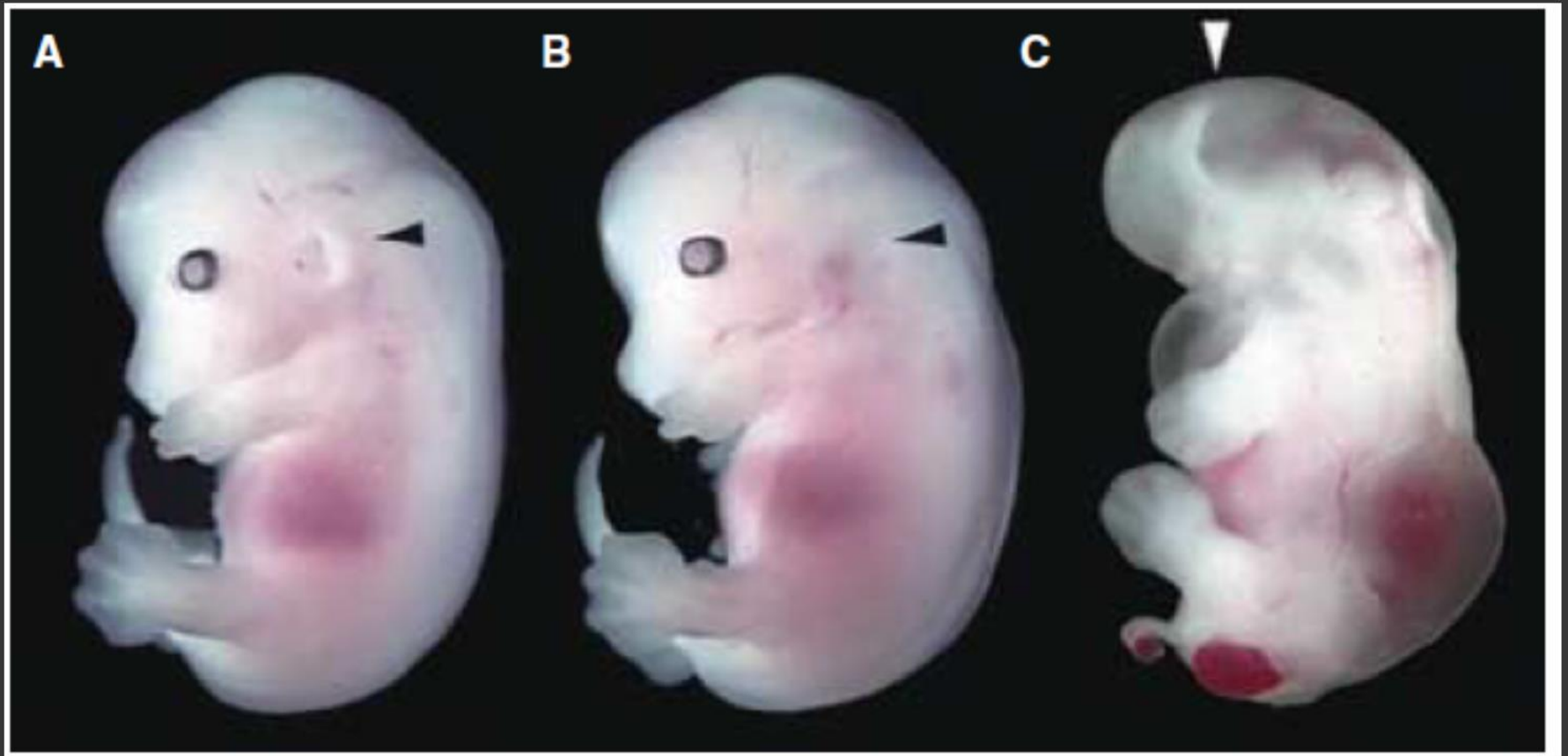
МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ



Новый индуктор
Нейруляции ?? (Nature, 2011)



МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОТСУТСТВИИ НОГГИНА И ХОРДИНА



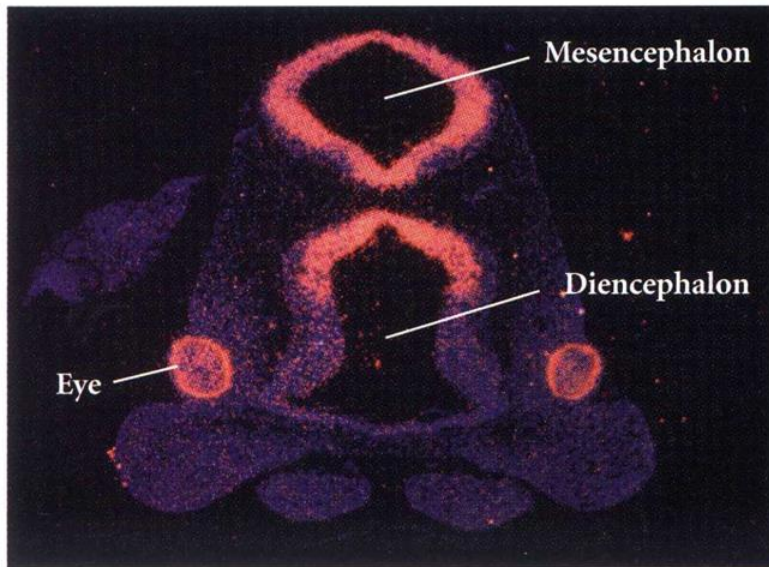
НОРМА

НОКАУТ по Ноггин

НОКАУТ по Ноггин+Хордин

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОТСУТСТВИИ SHH - Sonic hedgehog

(A) Wild-type



(B) *Shh*⁻/*Shh*⁻

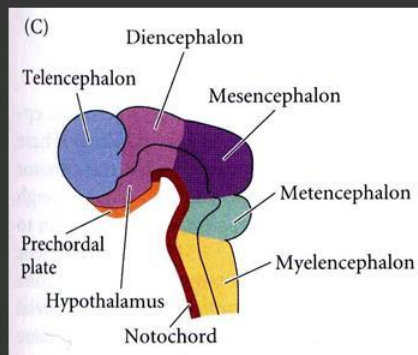
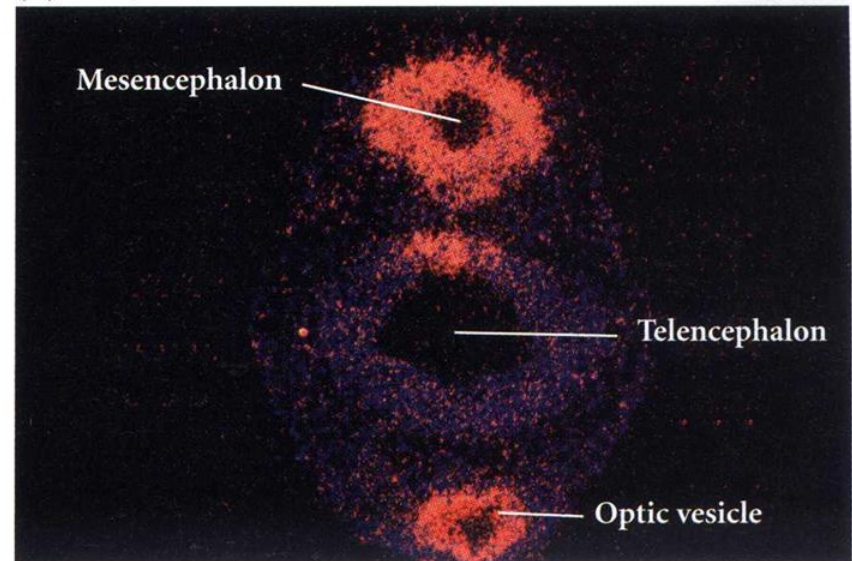
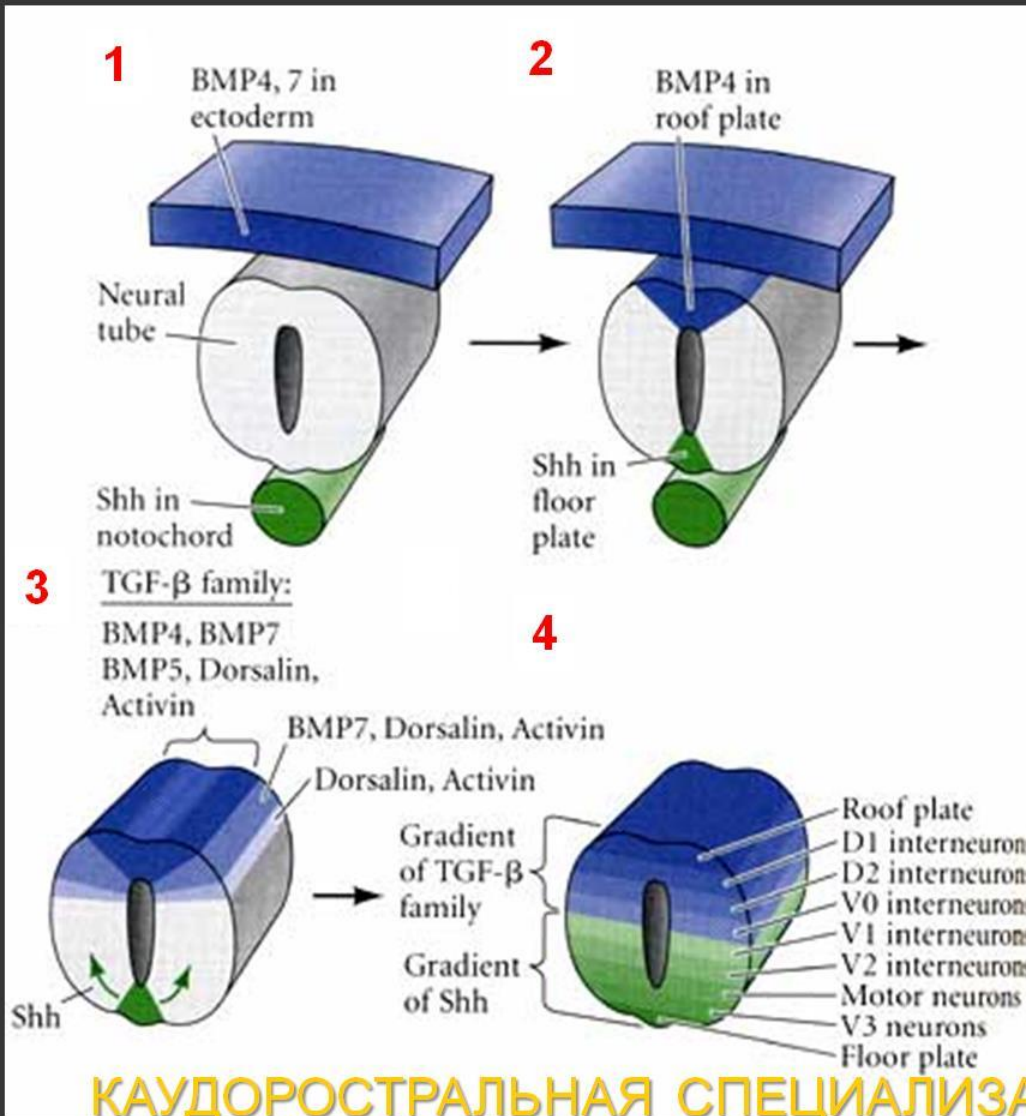


Figure 12.28

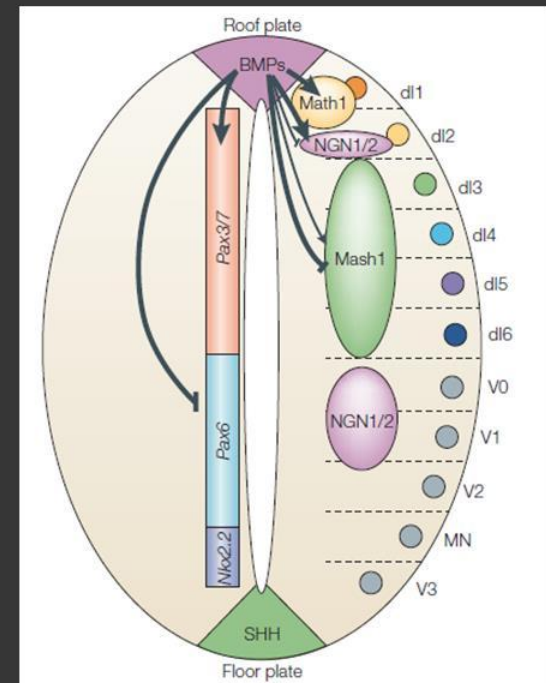
Brain defects in embryos lacking *sonic hedgehog*. (A) A wild-type mouse and (B) a 12.5-day embryo lacking *sonic hedgehog*. The expression of the *otx-2* gene is seen in red to highlight certain regions. In the mutant, no midline forms, and there is a single, continuous optic vesicle in the ventral region. The nose will form above it. (C) Drawing showing the location of the prechordal plate in the 12-day mouse embryo. (Photographs courtesy of P. A. Beachy and C. Chiang.)

ДОРЗОВЕНТРАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ



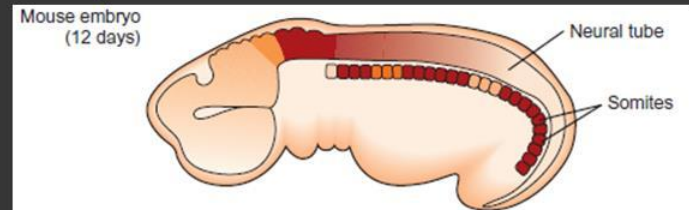
BMP → дорзальная часть →
→ дорзальные интернейроны

SHH → вентральная часть →
→ вентральные интернейроны
и мотонейроны

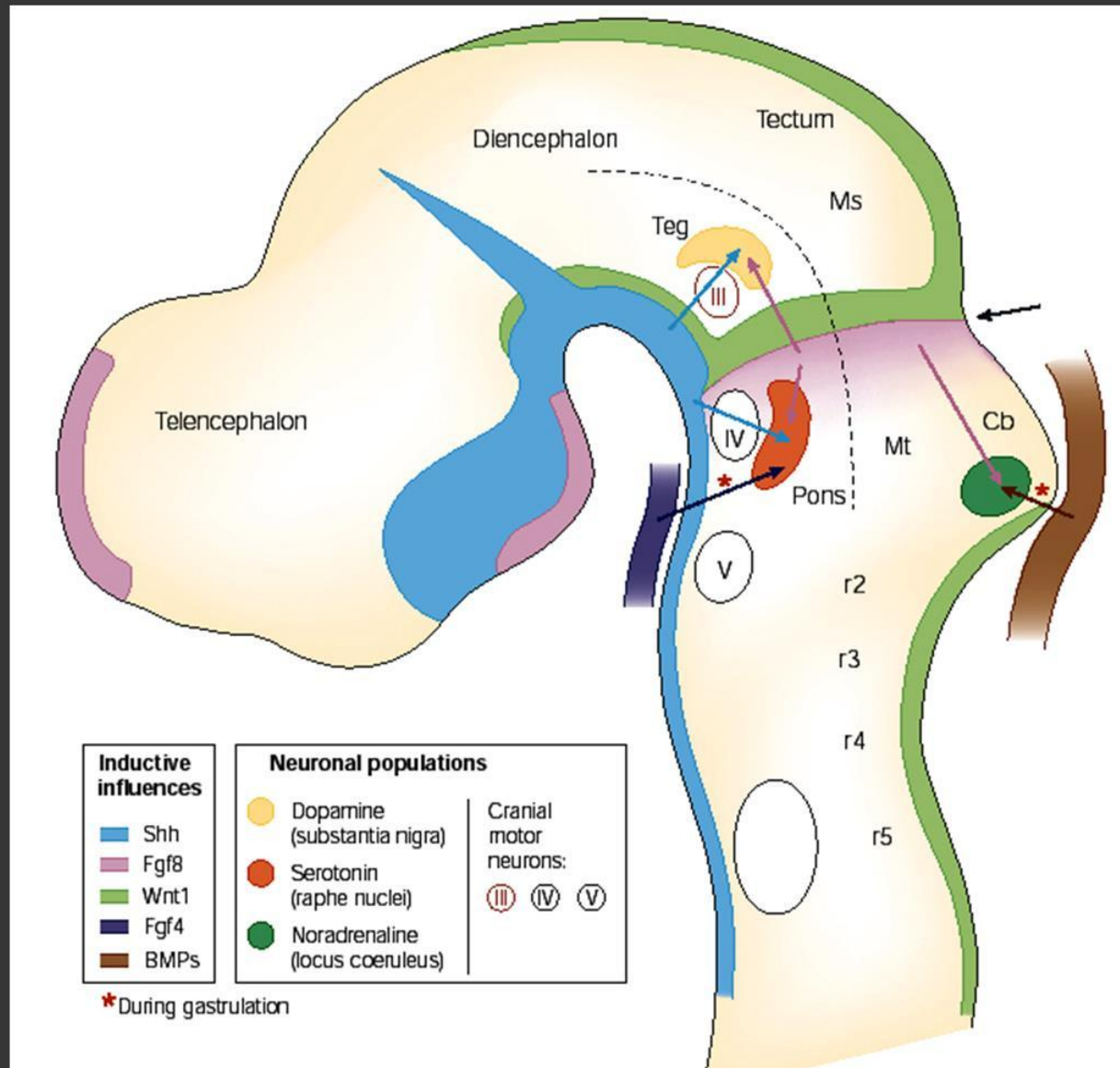


КАУДОРОСТРАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

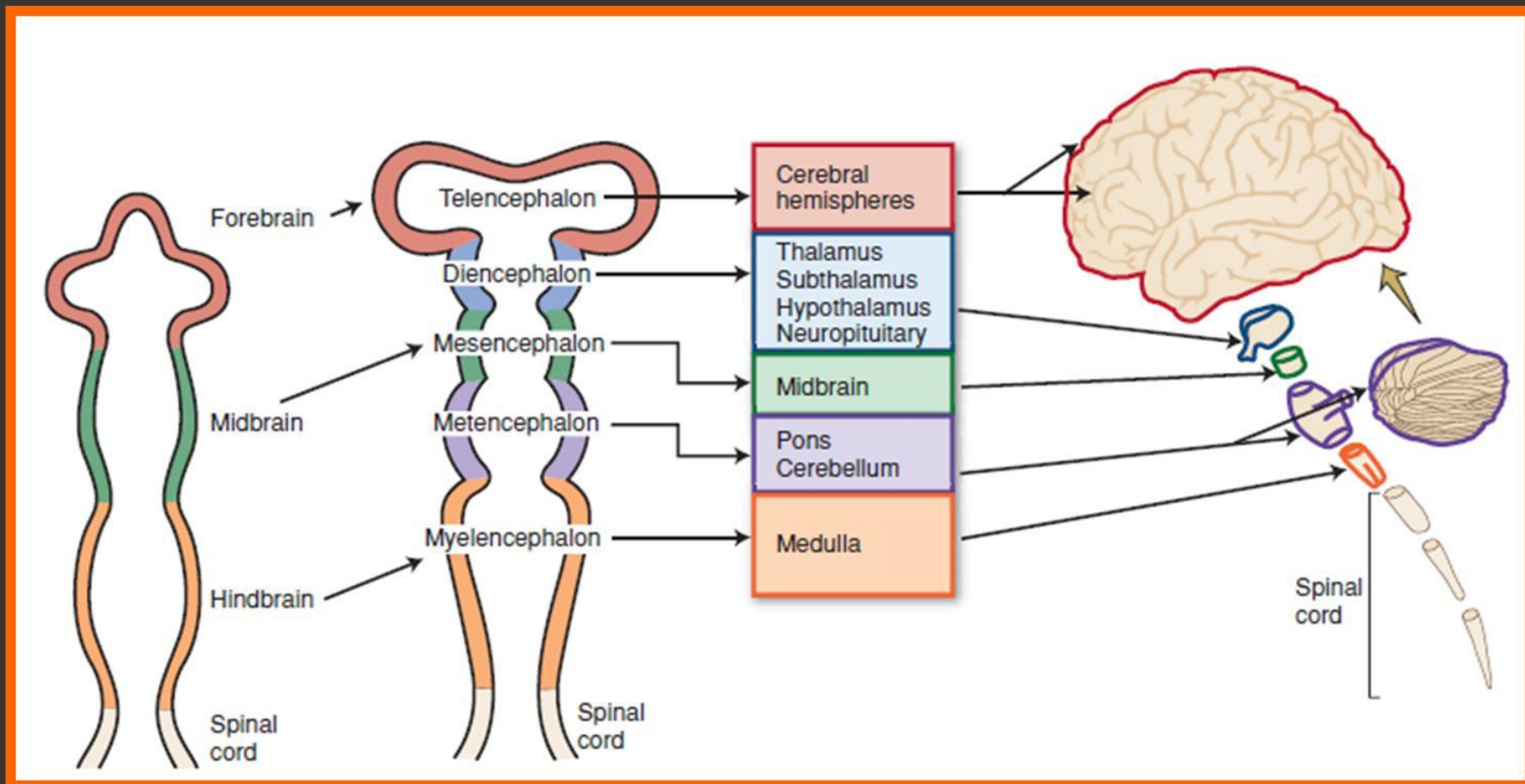
Homeobox-containing или Hox гены



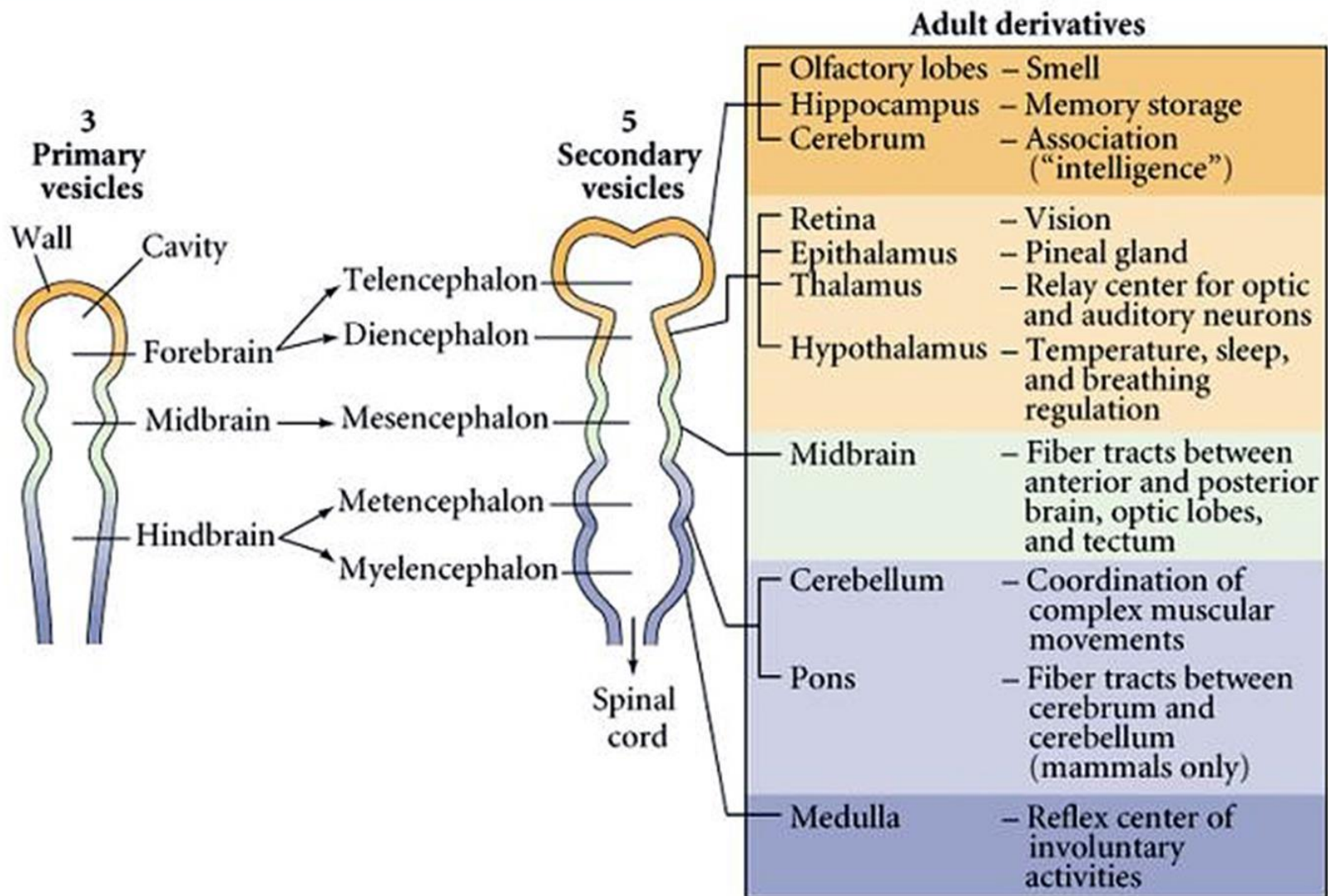
ЭКСПРЕССИЯ МОРФОГЕНОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ МЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ МОНОАМИНОВ



ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ОТДЕЛОВ МОЗГА В ОНТОГЕНЕЗЕ



ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ОТДЕЛОВ МОЗГА В ОНТОГЕНЕЗЕ



ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ОТДЕЛОВ МОЗГА В ОНТОГЕНЕЗЕ

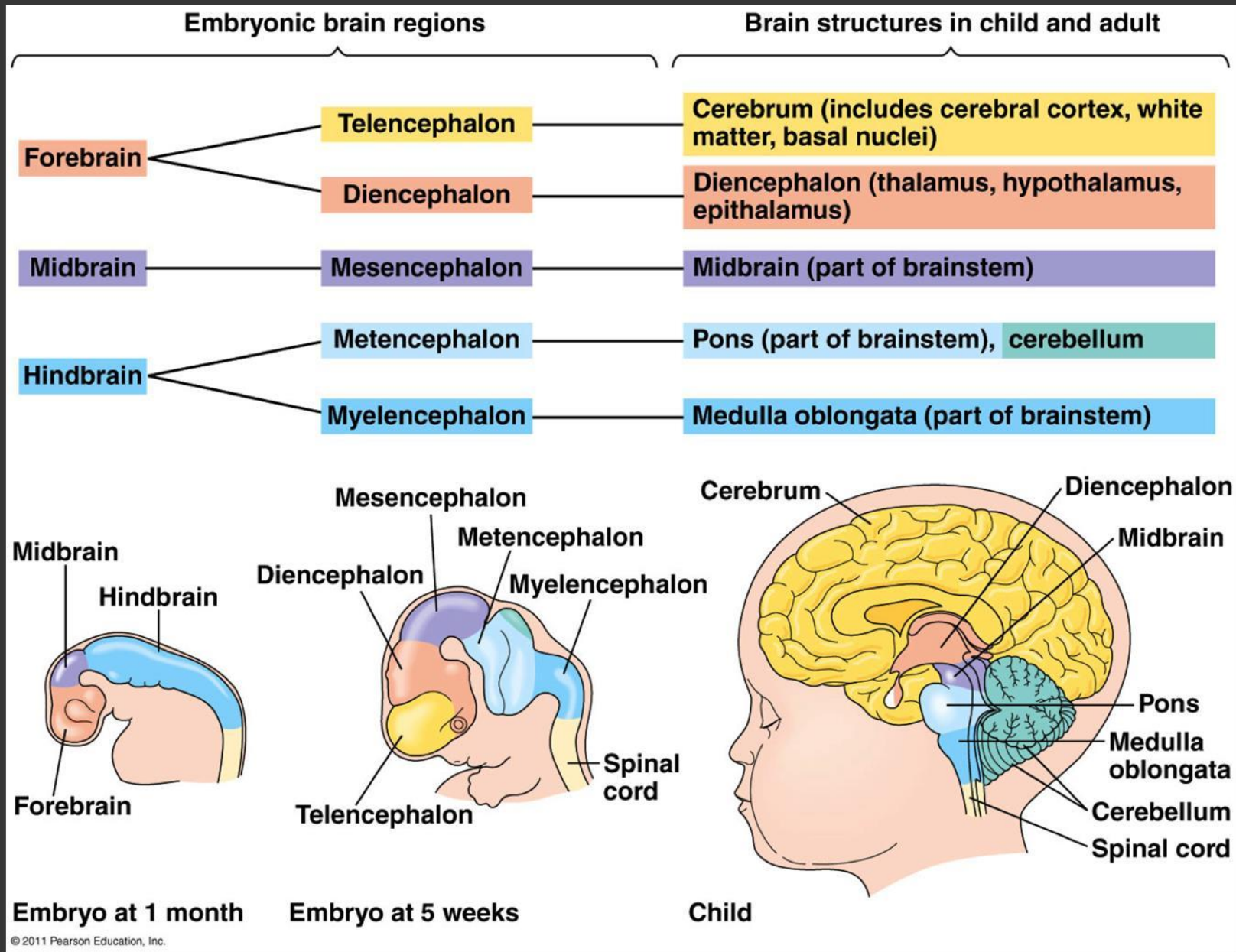
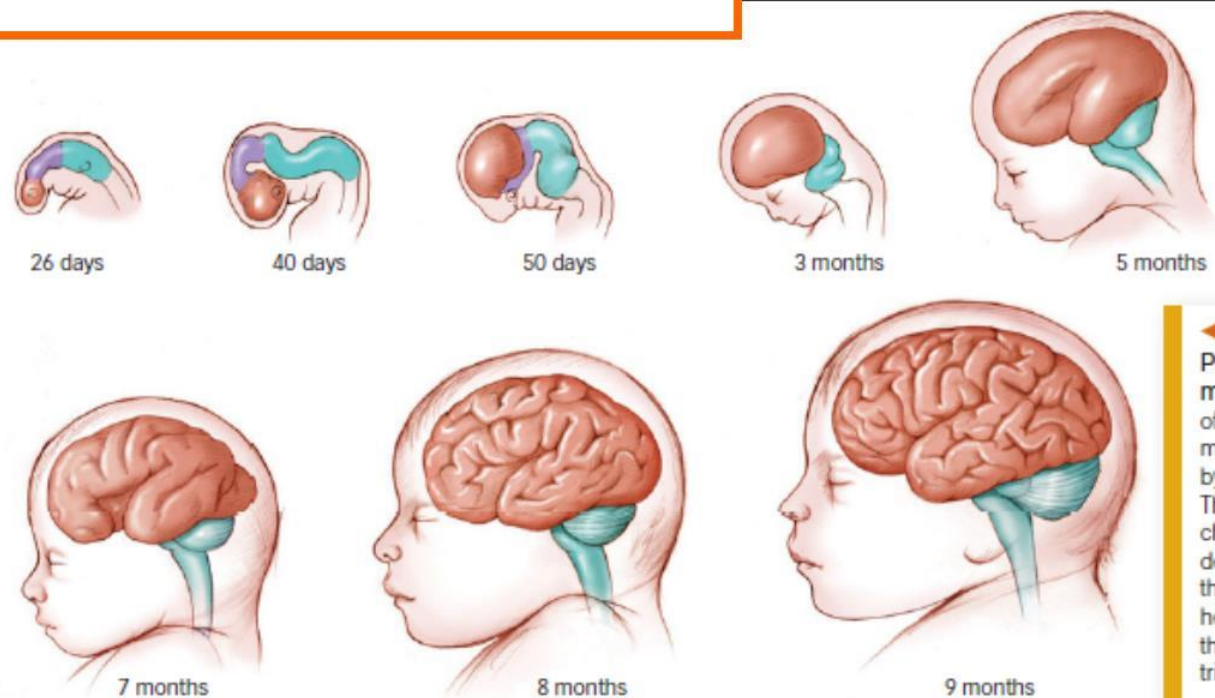


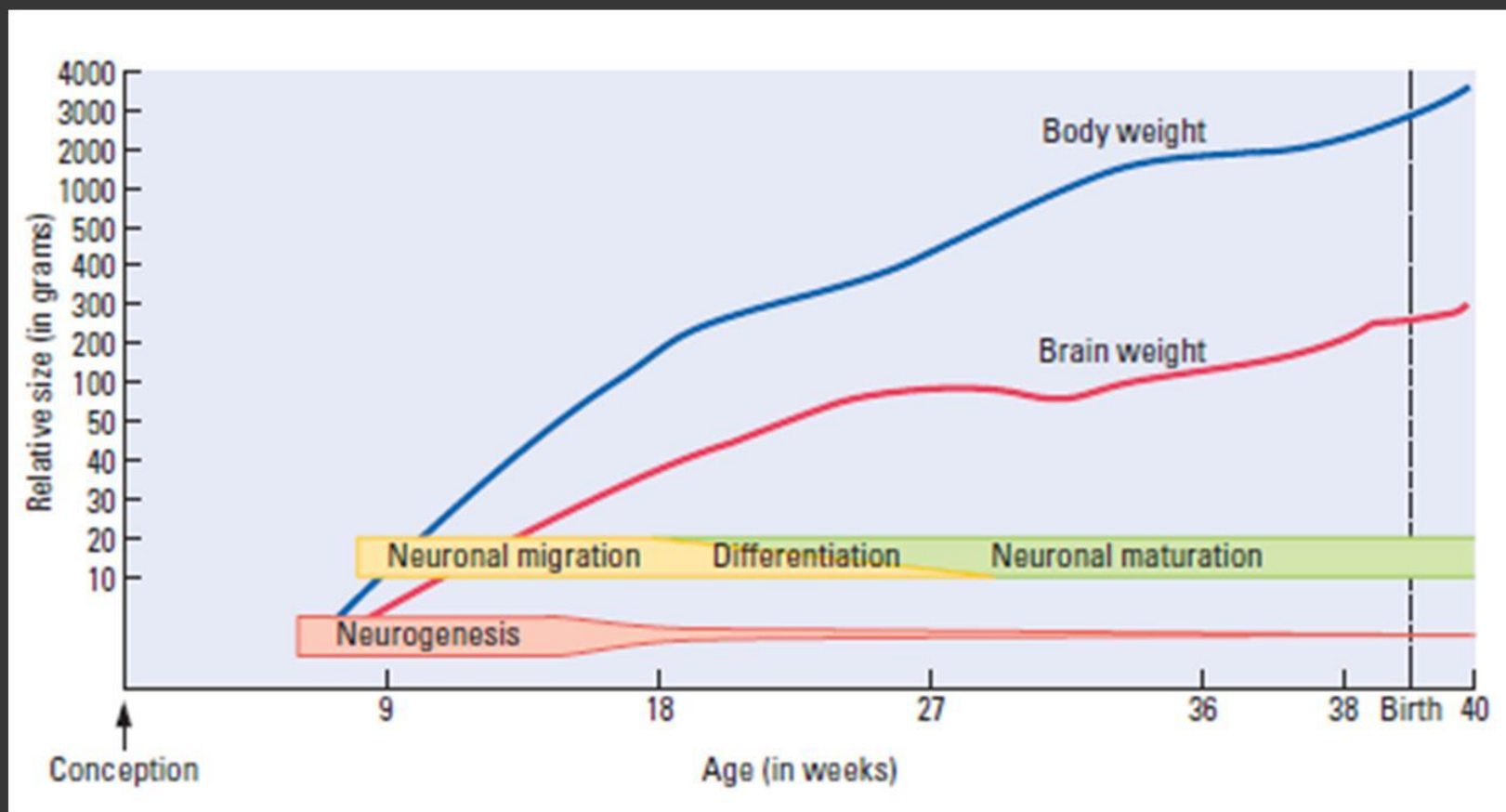
TABLE 7-1 Stages of Brain Development

1. Cell birth (neurogenesis; gliogenesis)
2. Cell migration
3. Cell differentiation
4. Cell maturation (dendrite and axon growth)
5. Synaptogenesis (formation of synapses)
6. Cell death and synaptic pruning
7. Myelogenesis (formation of myelin)

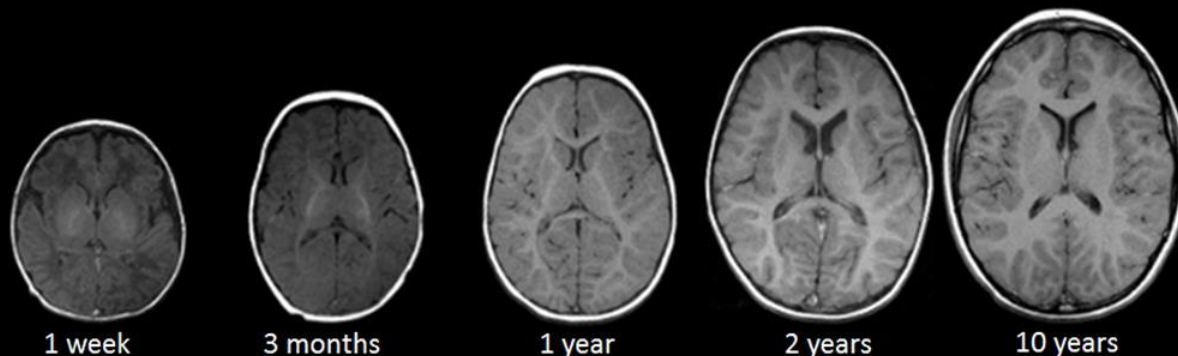
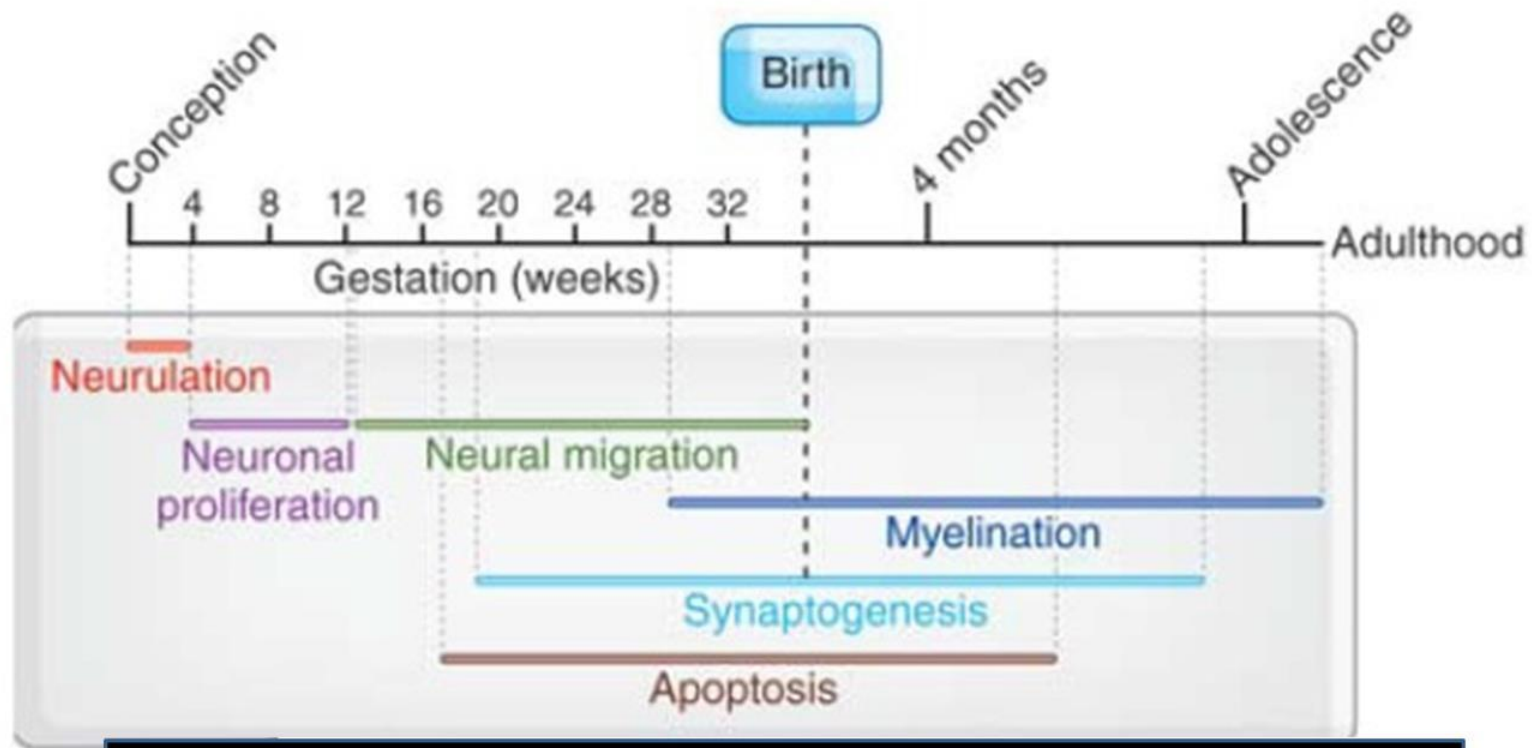


◀ F
Pre
me
of th
mid
by s
The
cha
dev
the
hen
thei
trim

ФОРМИРОВАНИЕ КОРЫ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

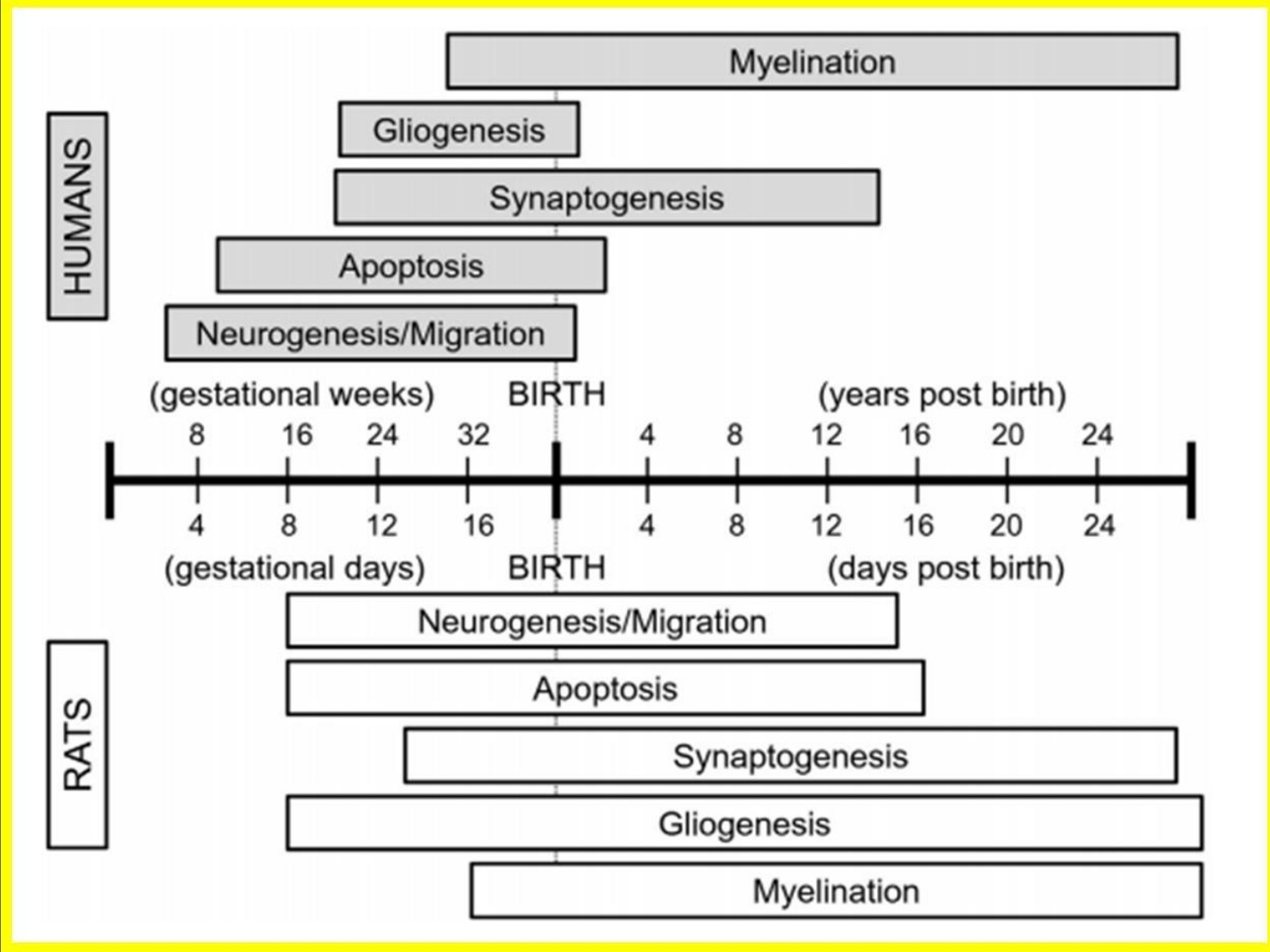


ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА



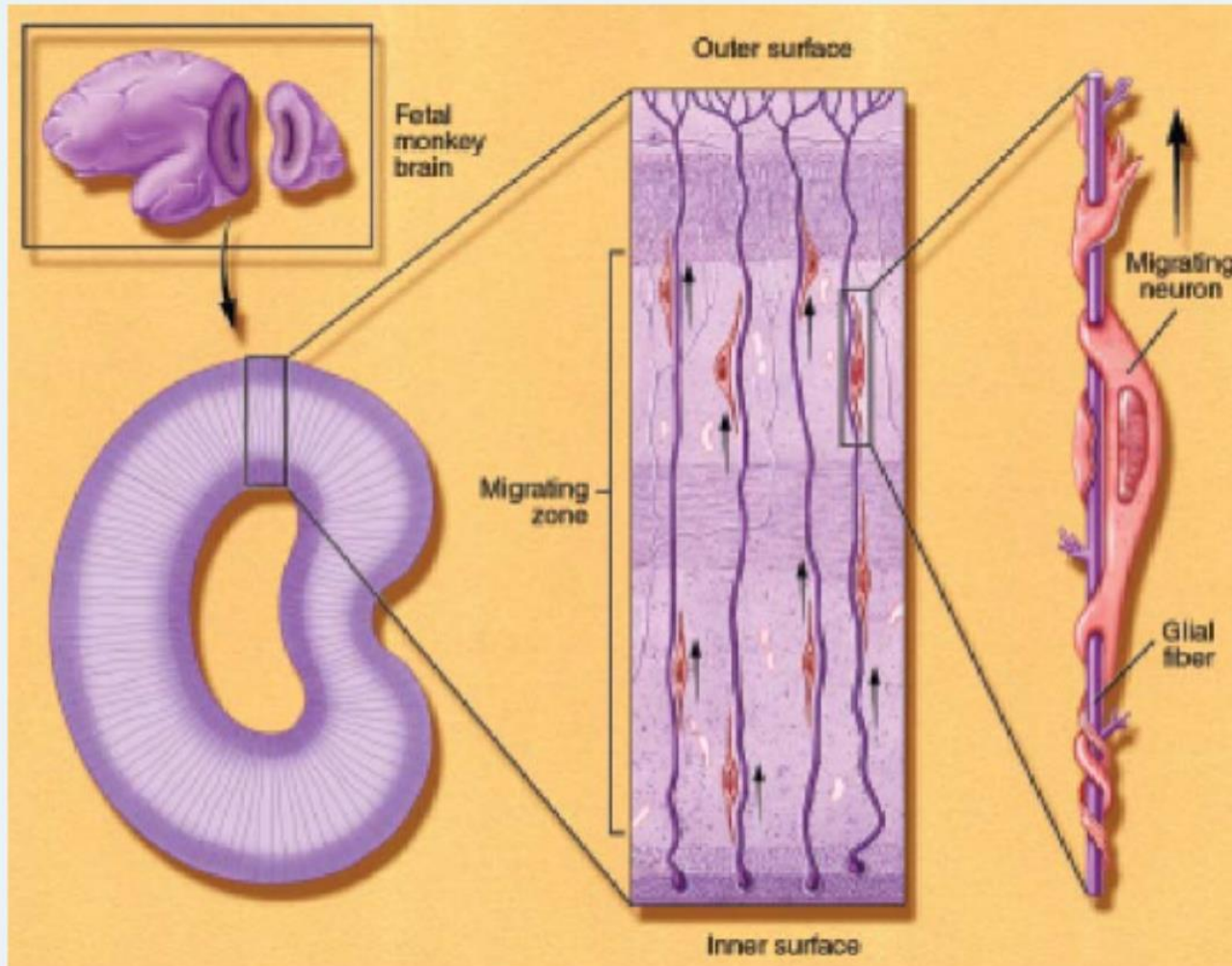
MRI scans of human brain development

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА И ГРЫЗУНОВ



C.N. Zanghi, V. Jevtovic-Todorovic / Neurotoxicology and Teratology xxx (2017) xxx-xxx

Развитие мозга



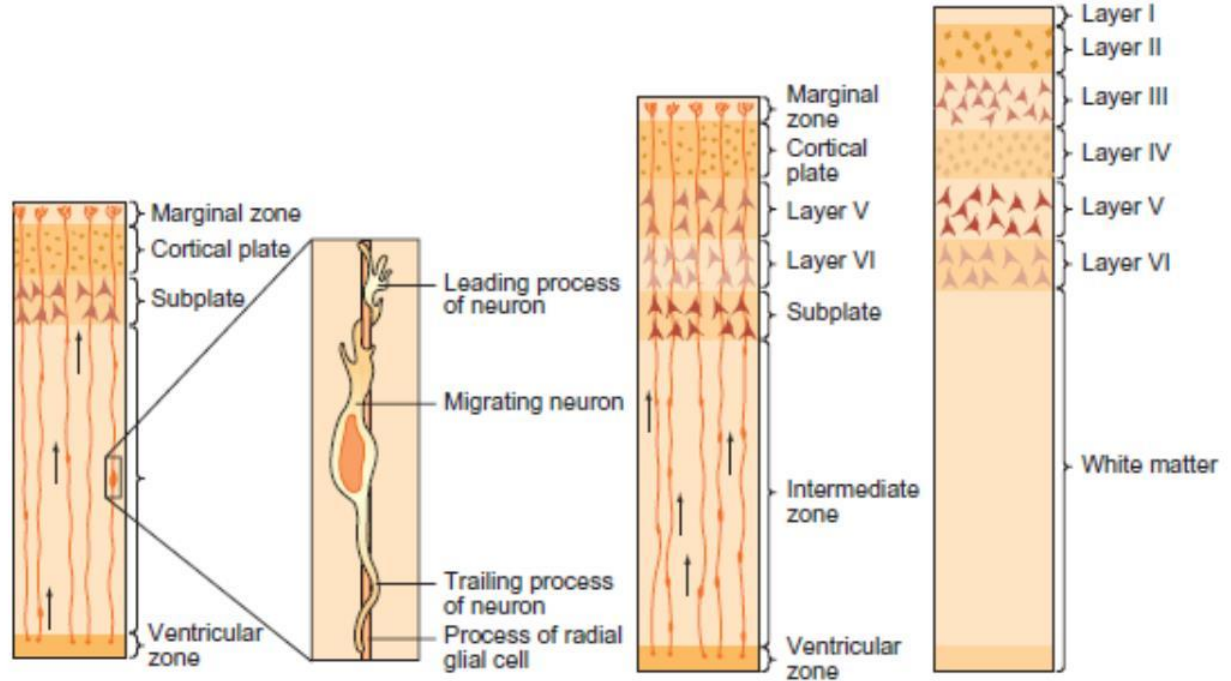
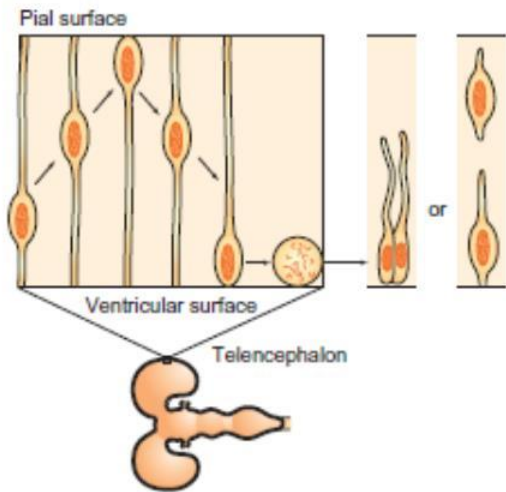
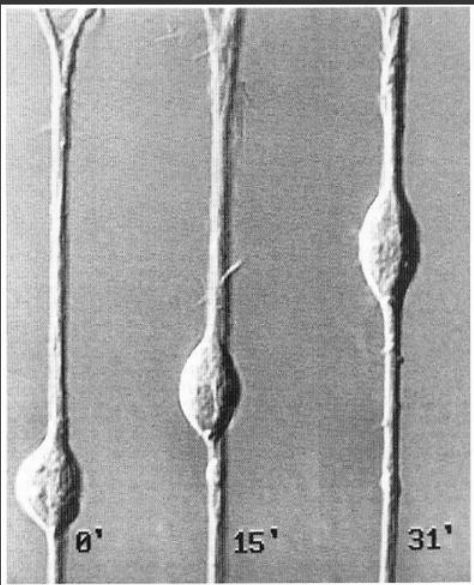
Незрелые нейроны мигрируют вдоль глиальных волокон.

Эти нейроны образуют временные связи с другими нейронами в пути.

Движение вдоль глиальных волокон требует участия молекул адгезии и сократительных белков.

Мозг 3-х месячного зародыша обезьяны

РОЖДЕНИЕ И МИГРАЦИЯ НЕЙРОНОВ



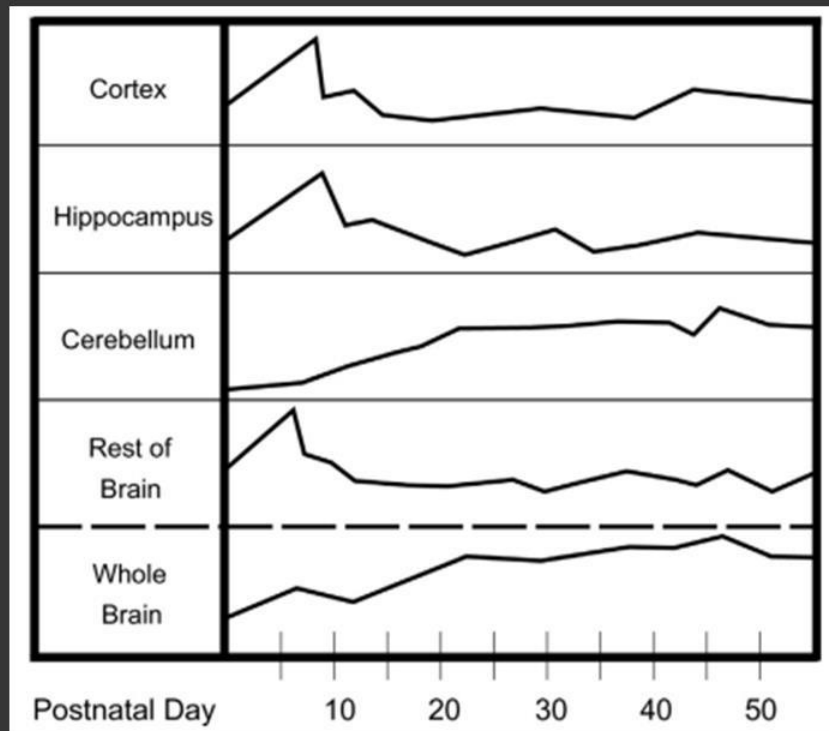
ОСНОВНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ - транскрипционные факторы

Reelin
Notch

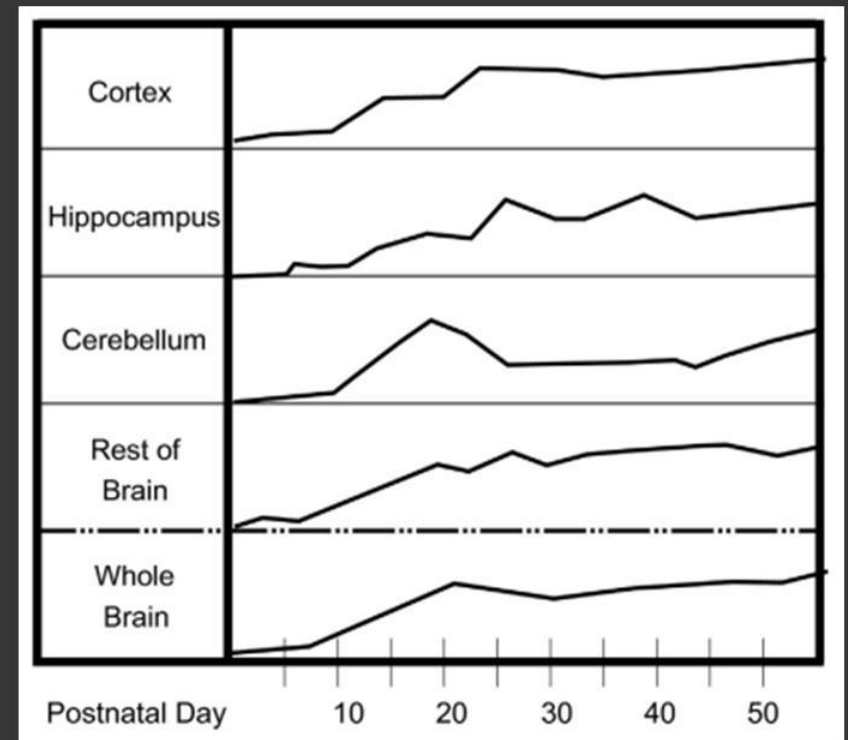
+ нейротрофические факторы **NGF, BDNF, GDNF**

ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ОСНОГЕНЕЗ МОЗГА ГРЫЗУНОВ

НЕЙРОНЫ



ГЛИЯ

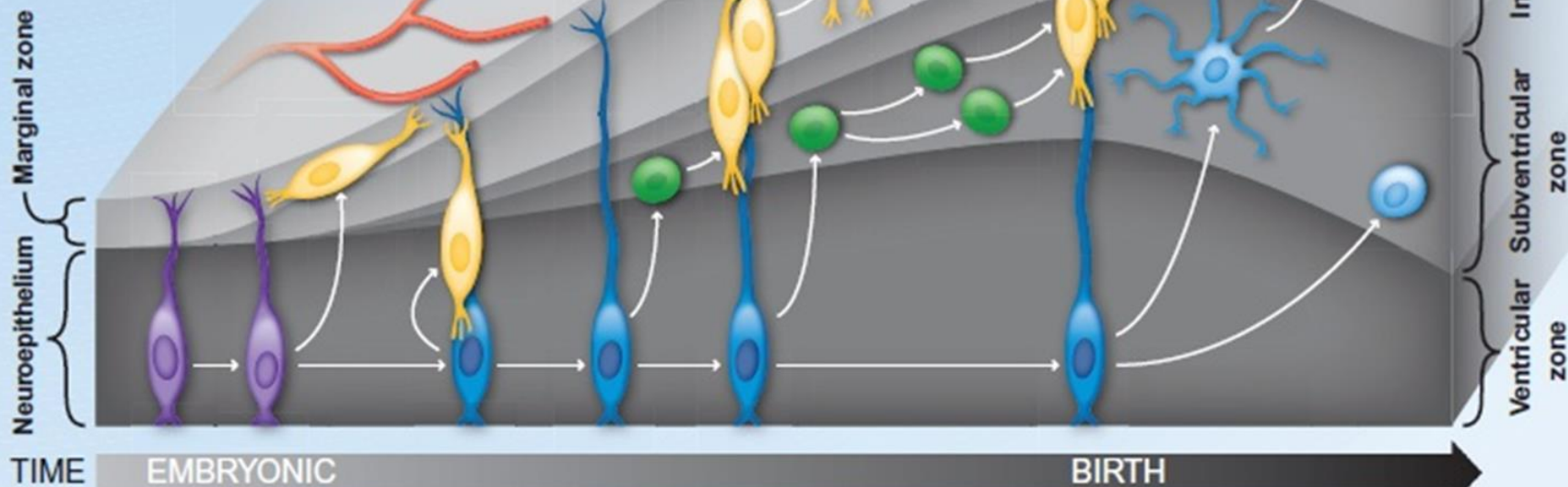
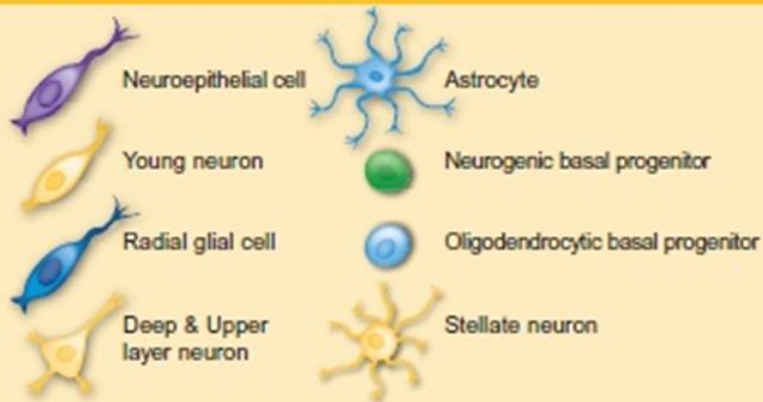


C.N. Zanghi, V. Jevtovic-Todorovic / Neurotoxicology and Teratology xxx (2017) xxx-xxx

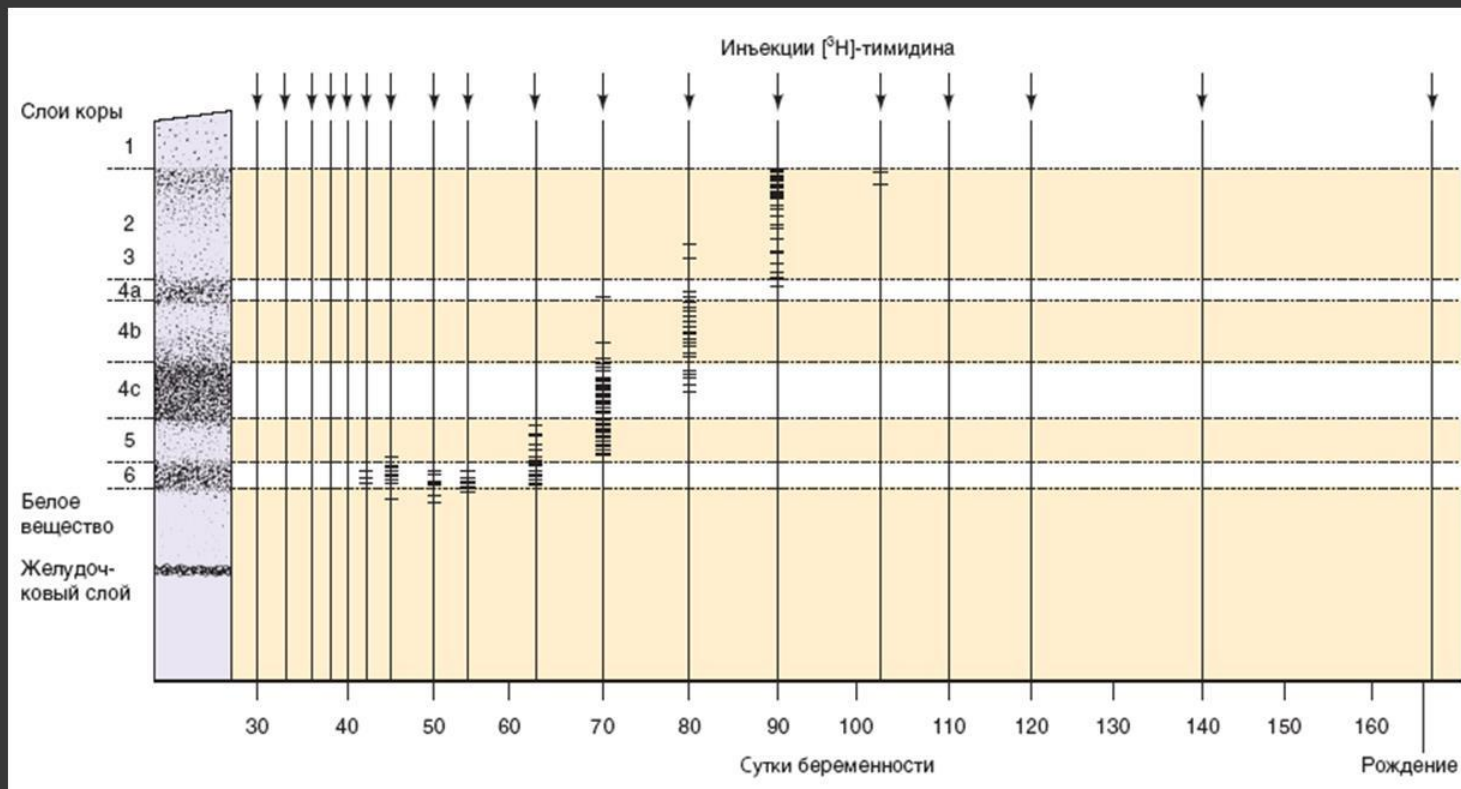
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2016.12.004>

Temporal development of the neocortex

Key

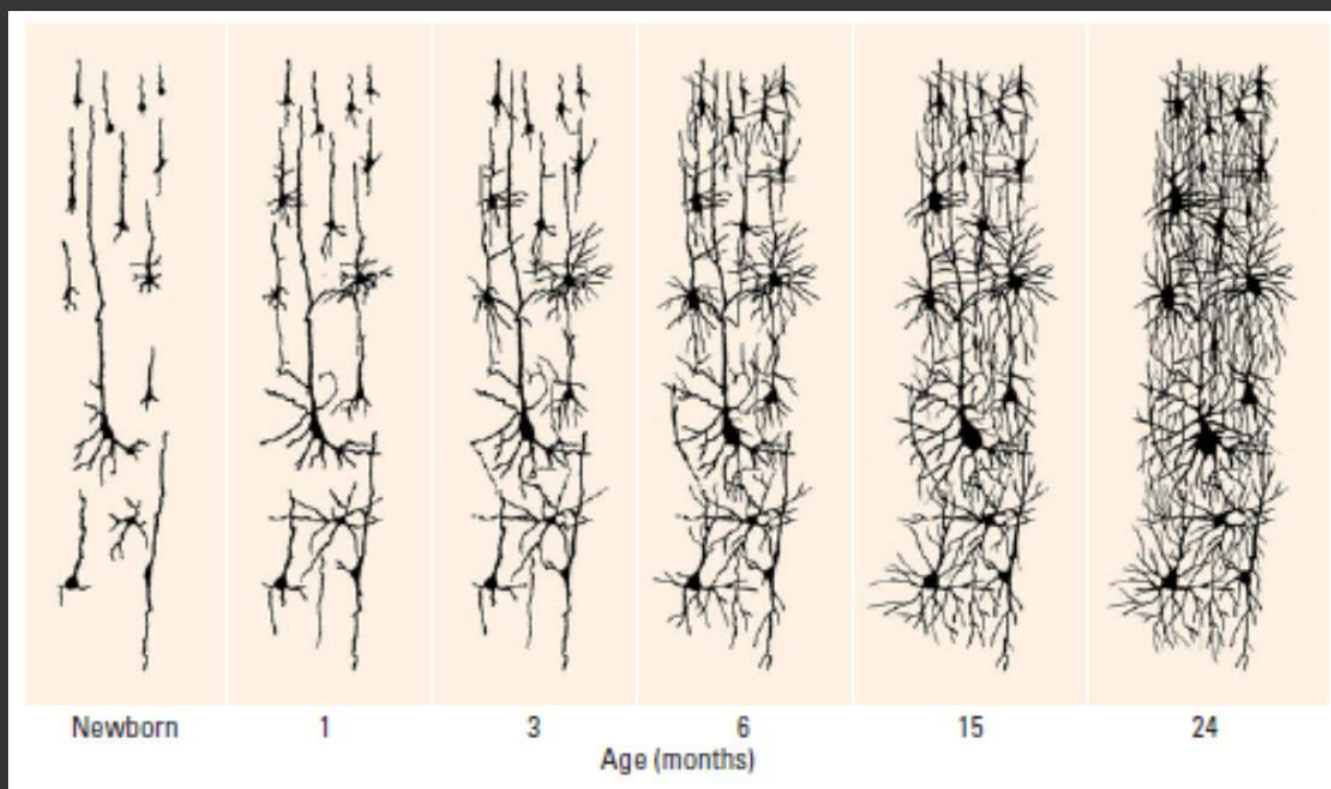


ФОРМИРОВАНИЕ КОРЫ МОЗГА ОВЦЫ

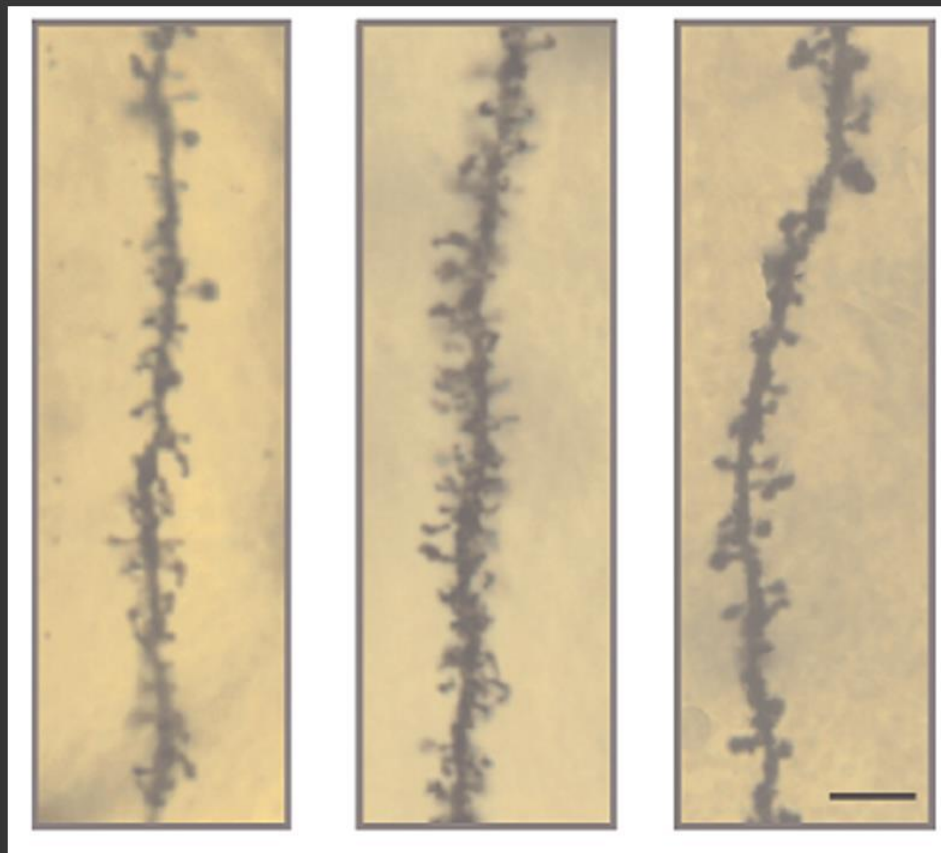


Введение ^3H -тимидина

ОБРАЗОВАНИЕ СИНАПТИЧЕСКИХ КОНТАКТОВ В РЕЧЕДВИГАТЕЛЬНОМ ЦЕНТРЕ ЧЕЛОВЕКА



СИНДРОМ ЛОМКОЙ X-ХРОМОСОМЫ –
снижение экспрессии белка FMRP
(увеличение рецепторов глутамата mGluR5)

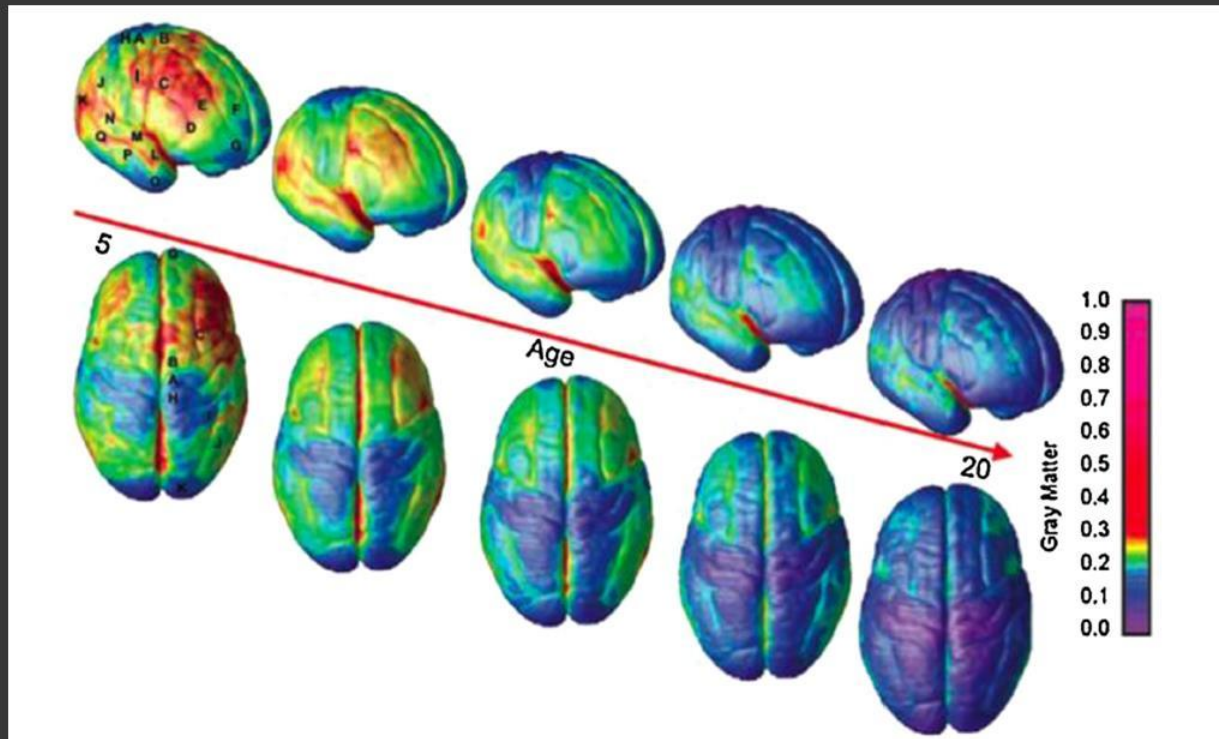


Норма

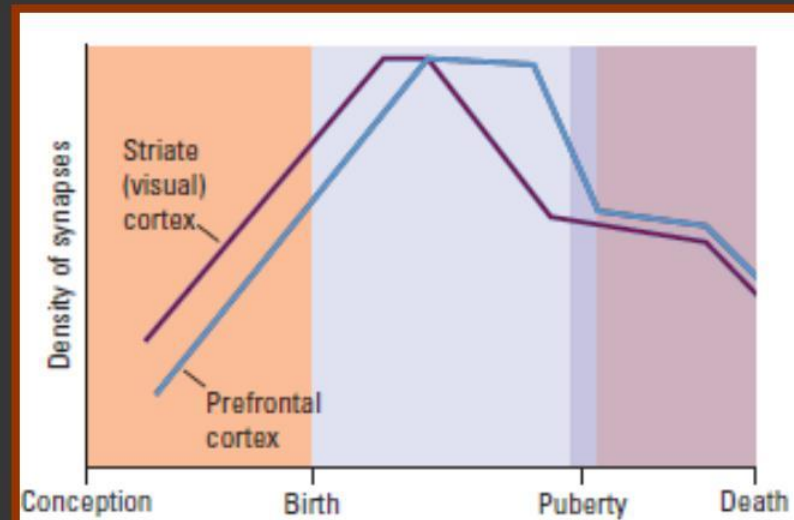
Нокаут по
FMRP

Подавление
mGluR5

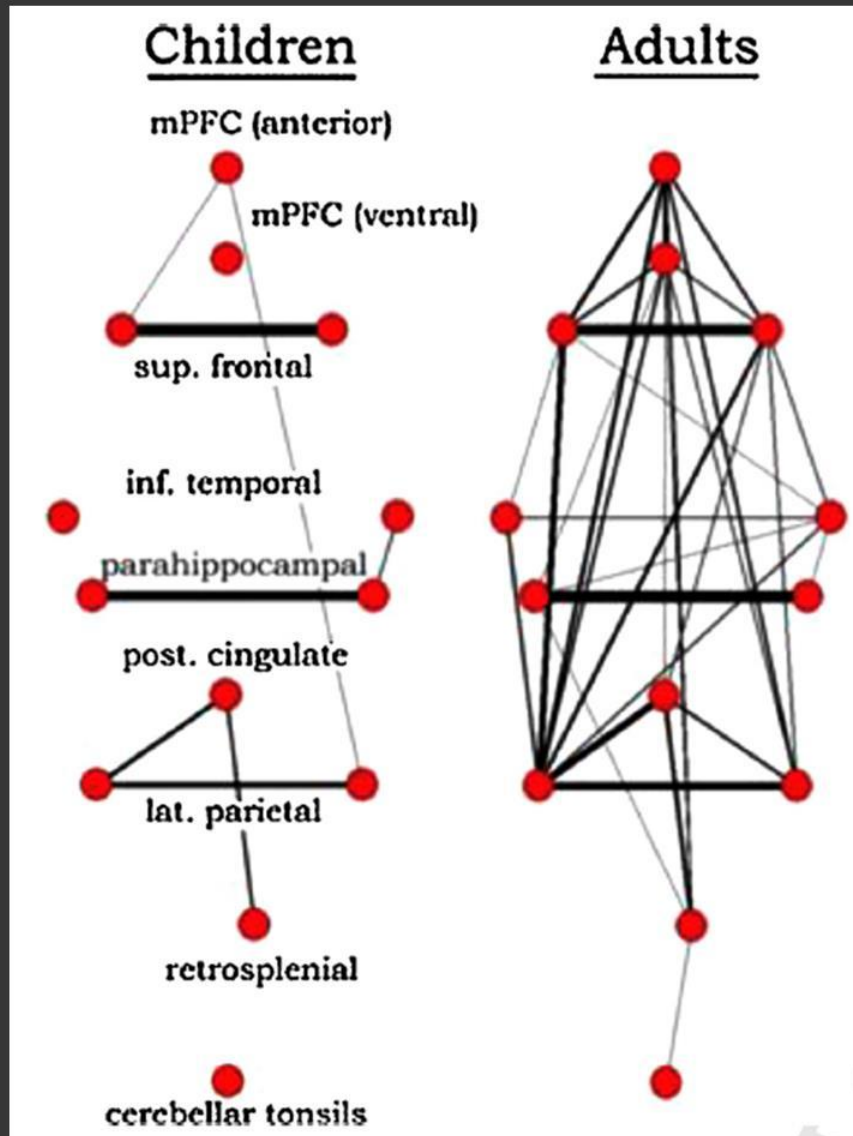
ТОЛЩИНА СЕРОГО ВЕЩЕСТВА КОРЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ – показатель миелинизации



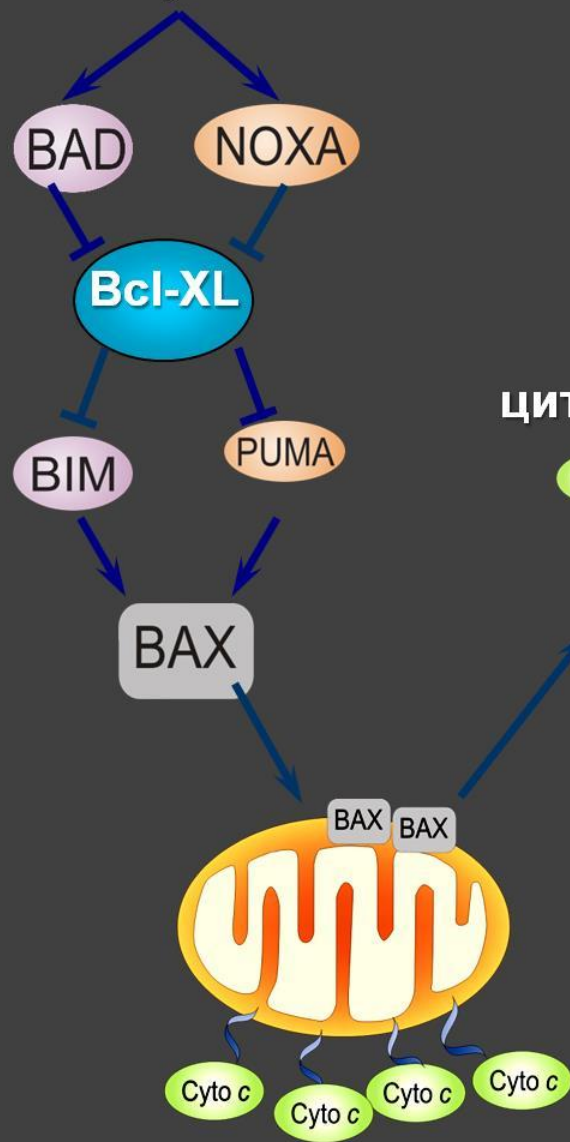
ЧИСЛО СИНАПСОВ



СТРУКТУРА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ОТДЕЛАМИ КОРЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ



Факторы, запускающие программируемую клеточную гибель



МЕСТО КАСПАЗЫ-3 В АПОПТОЗЕ КЛЕТКИ МОЗГА

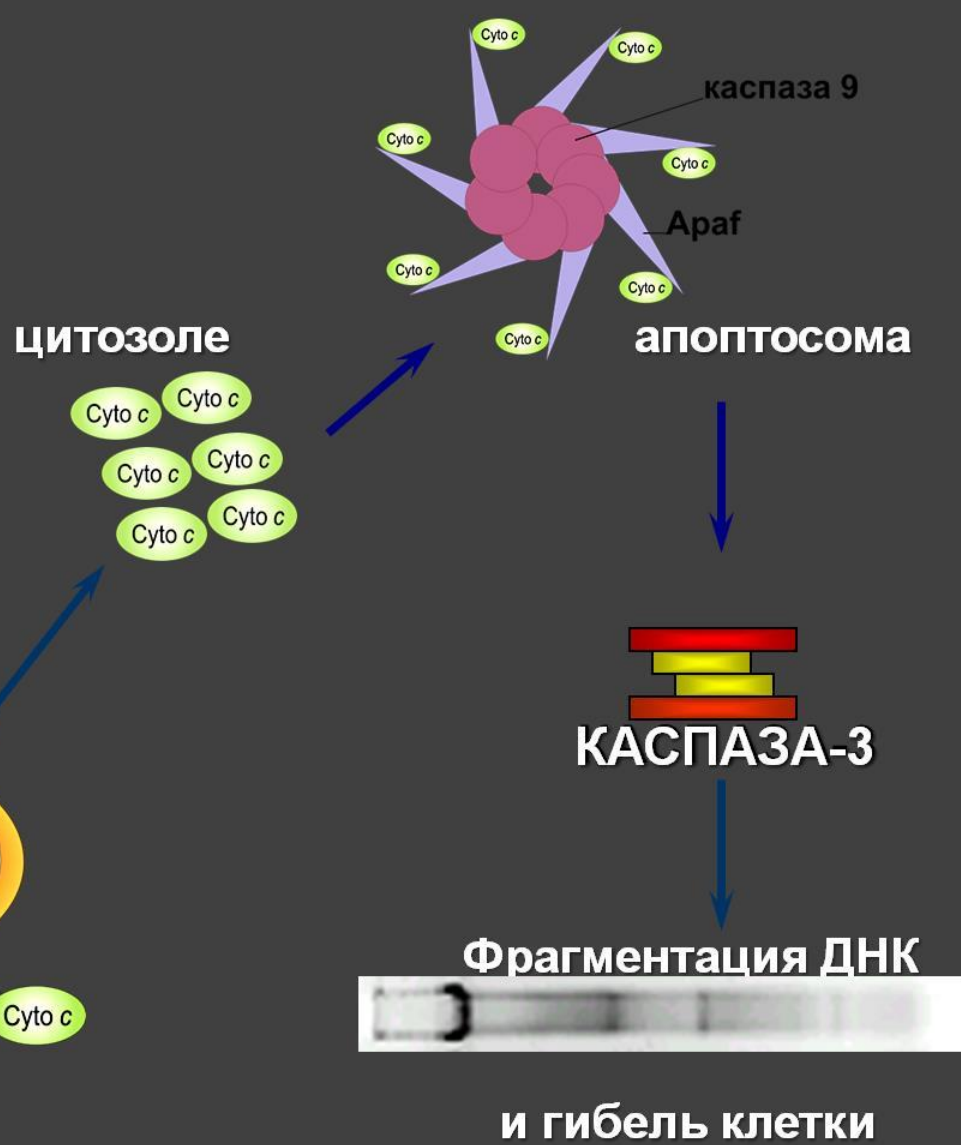
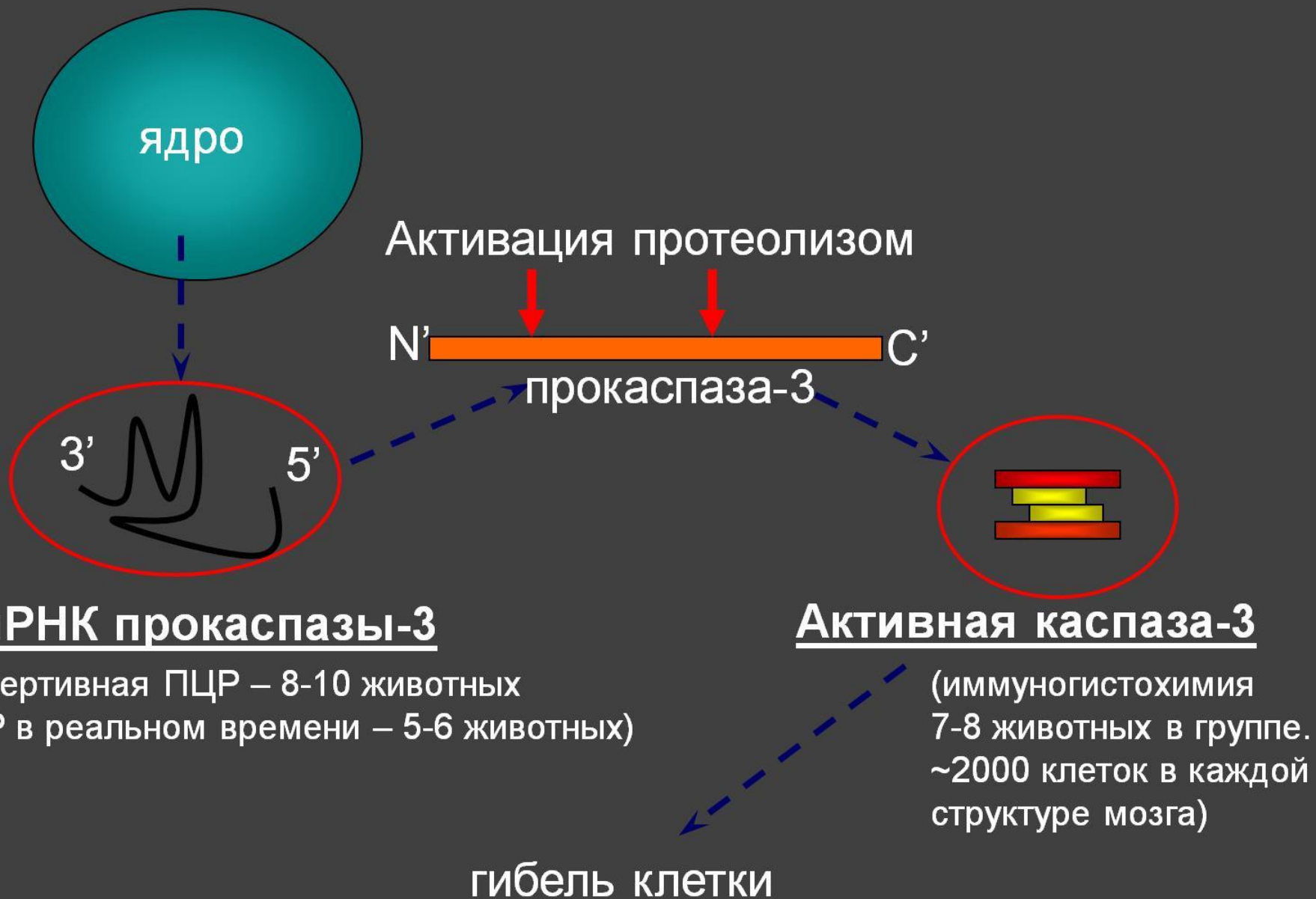


СХЕМА ЭКСПРЕССИИ И АКТИВАЦИИ КАСПАЗЫ-3



мРНК прокаспазы-3

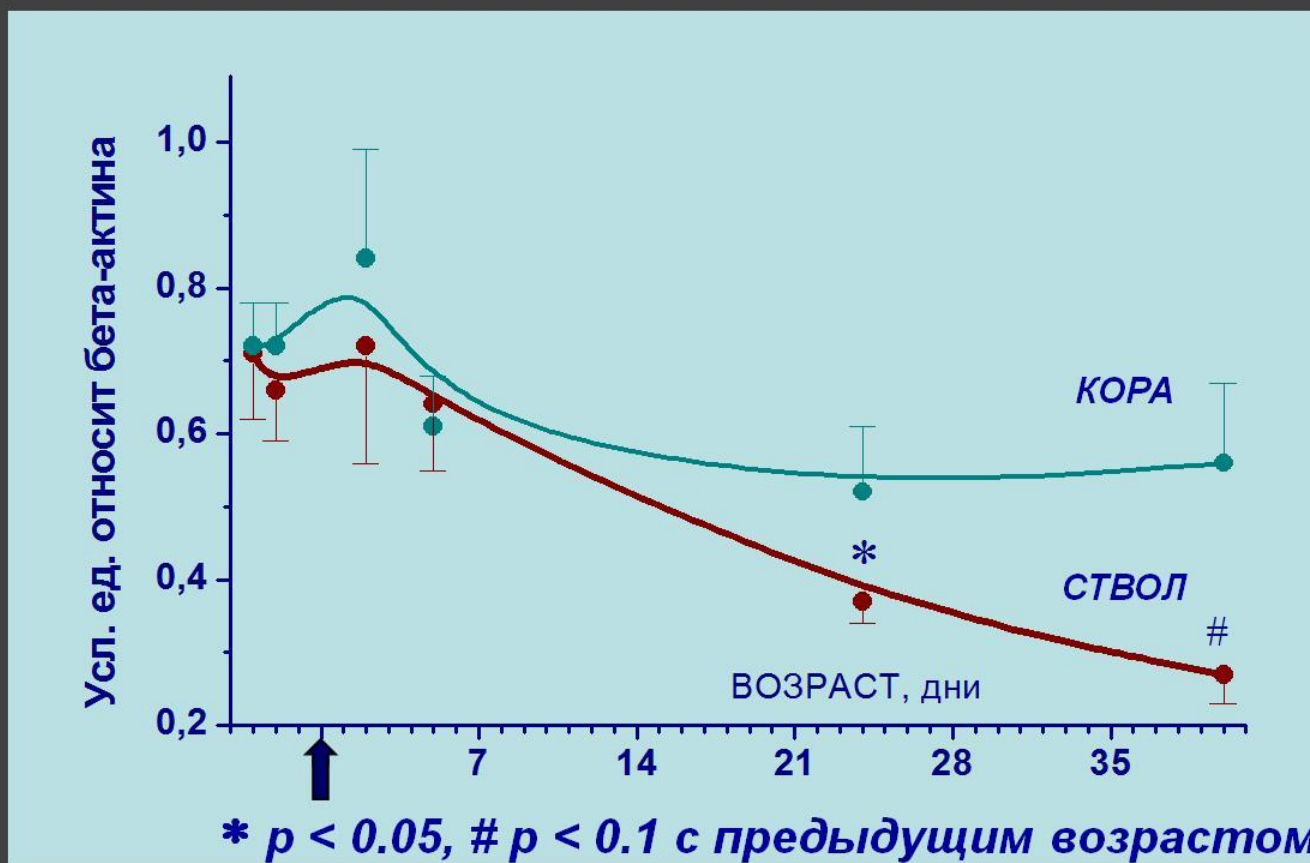
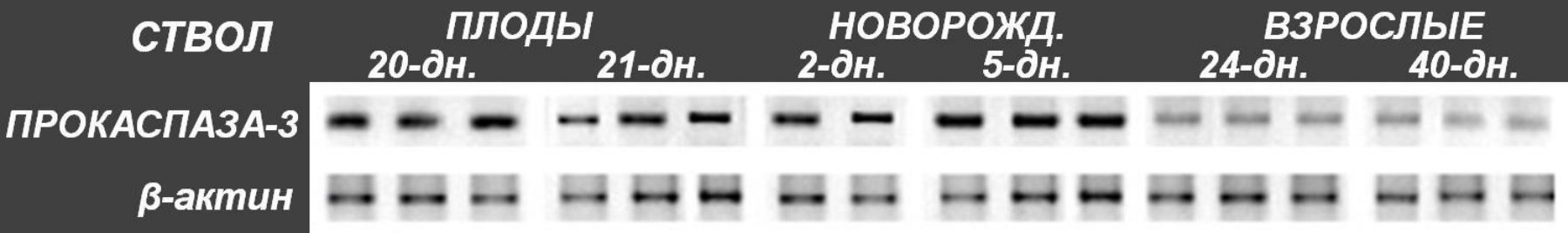
(ревертивная ПЦР – 8-10 животных
ПЦР в реальном времени – 5-6 животных)

Активная каспаза-3

(иммуногистохимия
7-8 животных в группе.
~2000 клеток в каждой
структуре мозга)

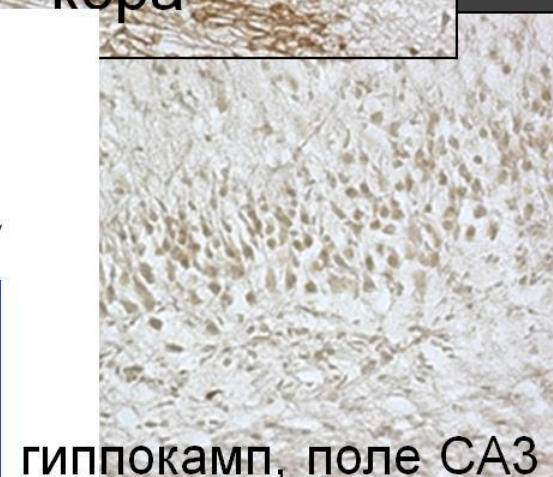
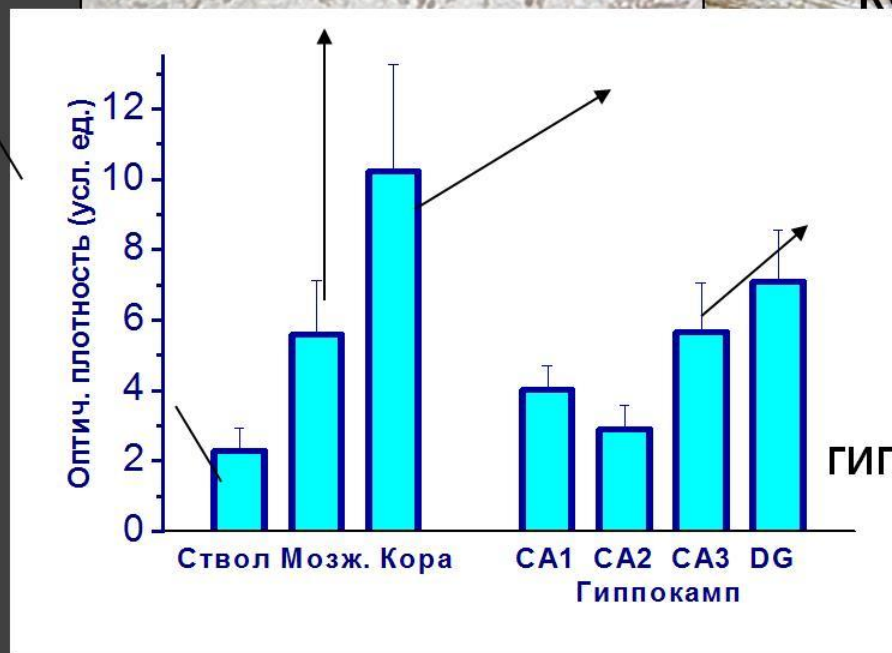
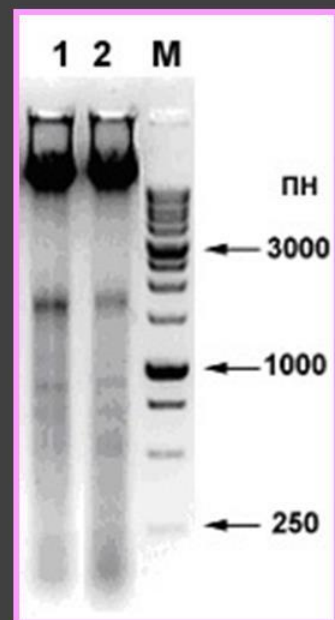
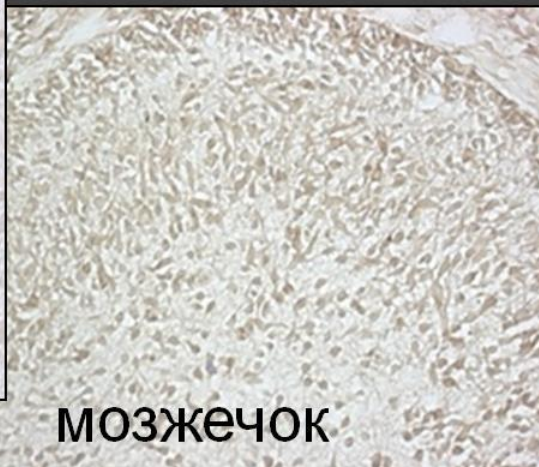
гибель клетки

ДИНАМИКА УРОВНЯ мРНК ПРОКАСПАЗЫ-3 В ОНТОГЕНЕЗЕ

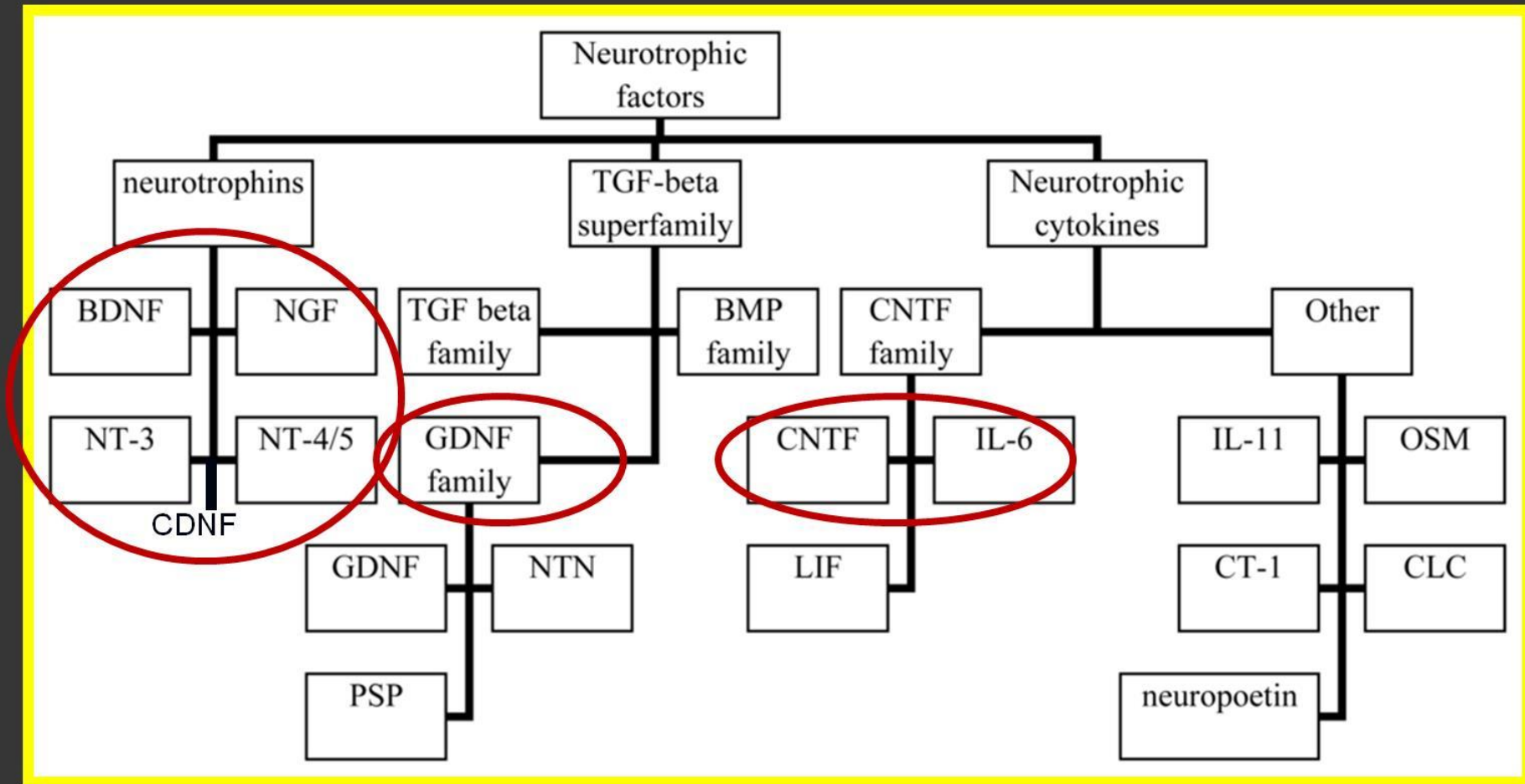


Экспрессия активной каспазы-3 в мозге крысят

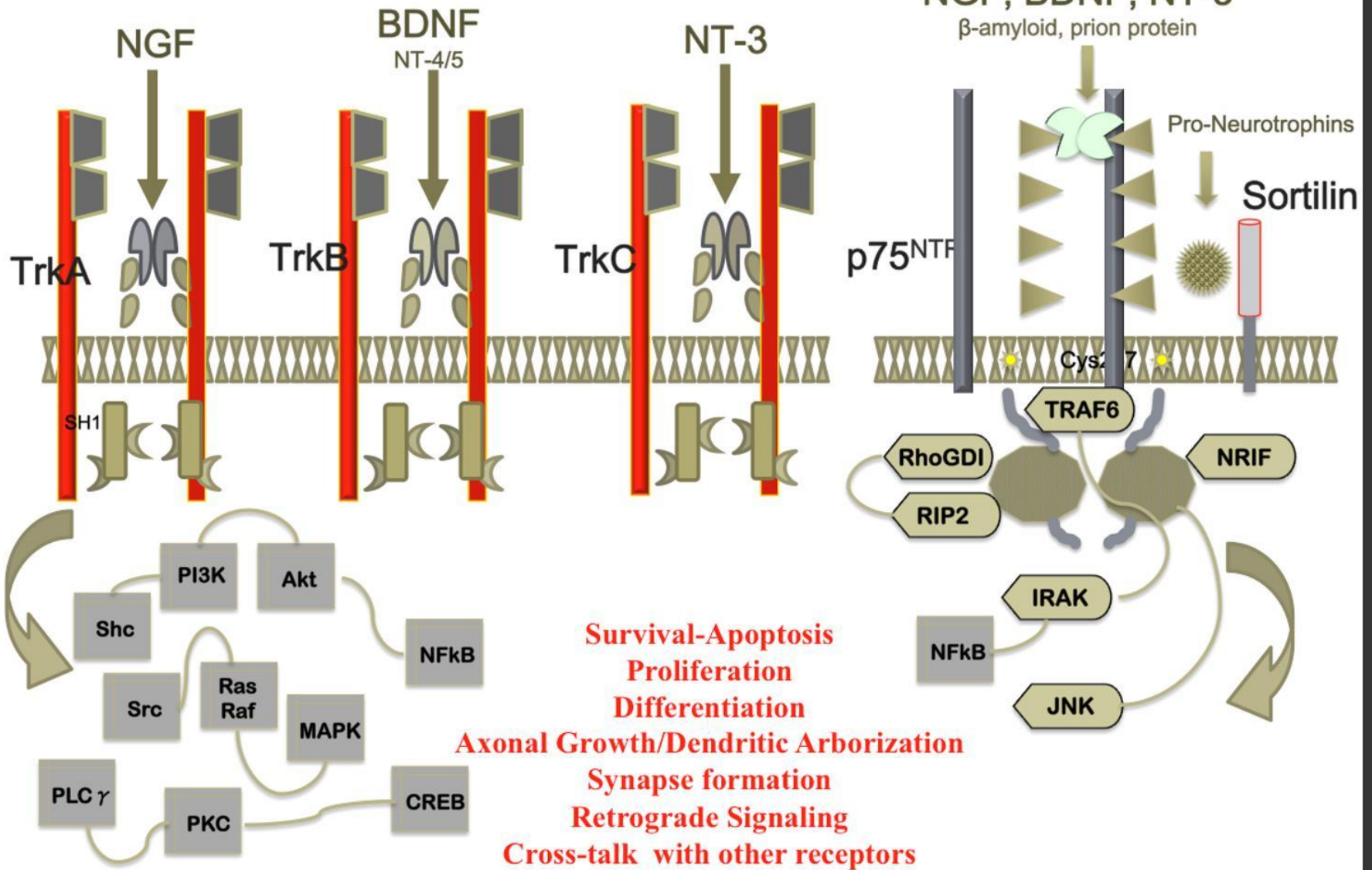
4 день жизни



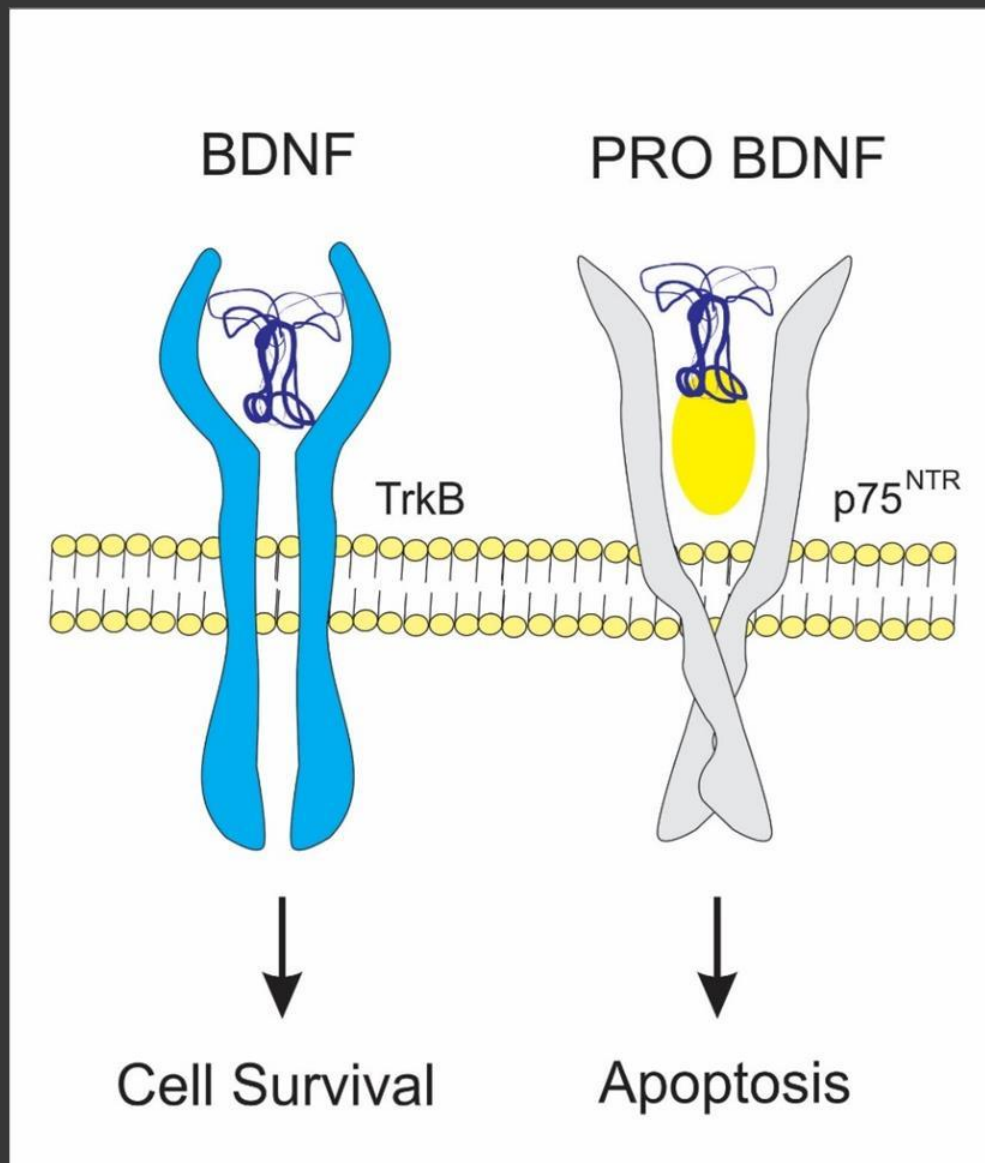
НЕЙРОТРОФИНЫ



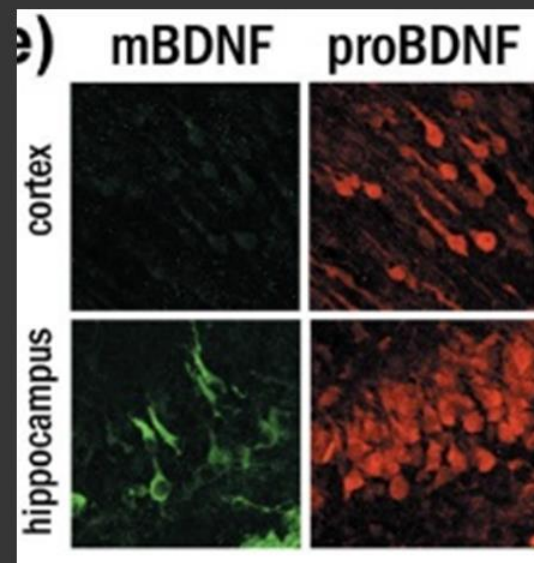
Neurotrophin signaling



ФУНКЦИИ ЗРЕЛЫХ ФОРМ И ПРОФОРМ НЕЙРОТРОФИНОВ

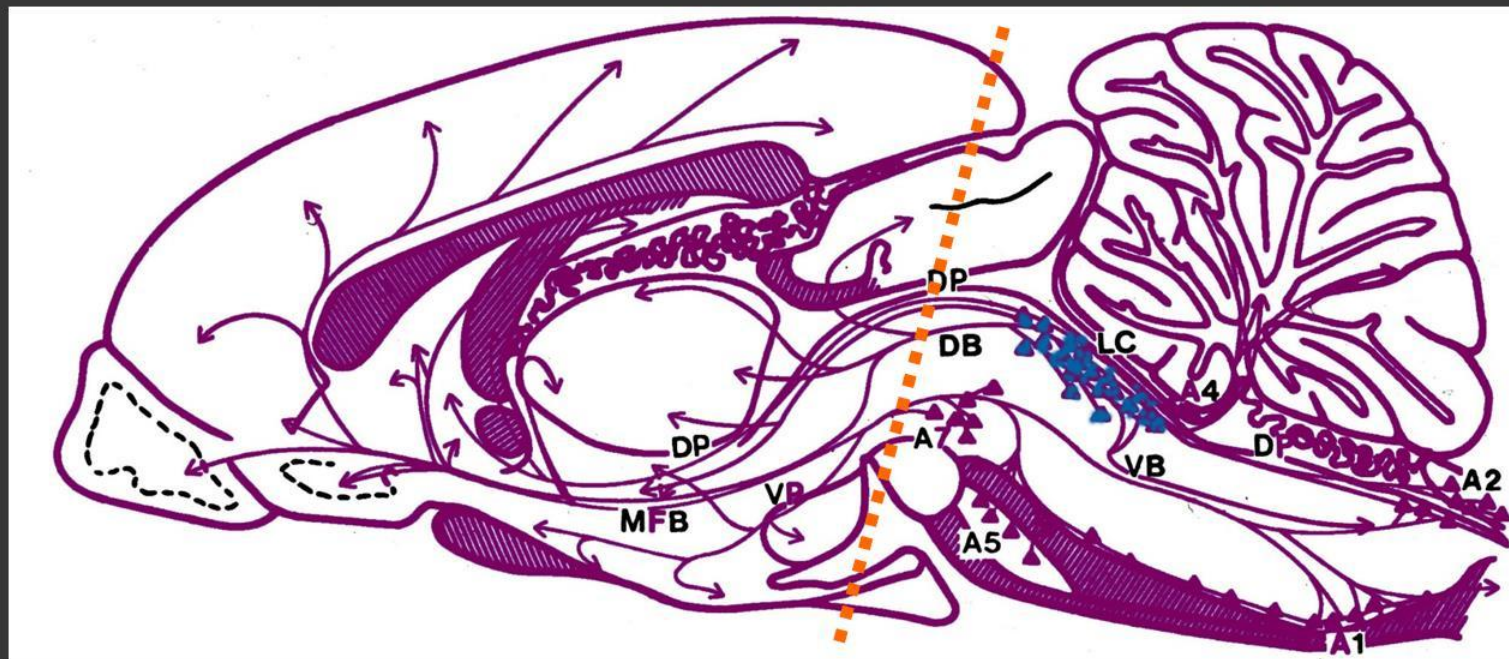


Крысята, 4 день жизни



Physiol. Res. 64: 925-934, 2015

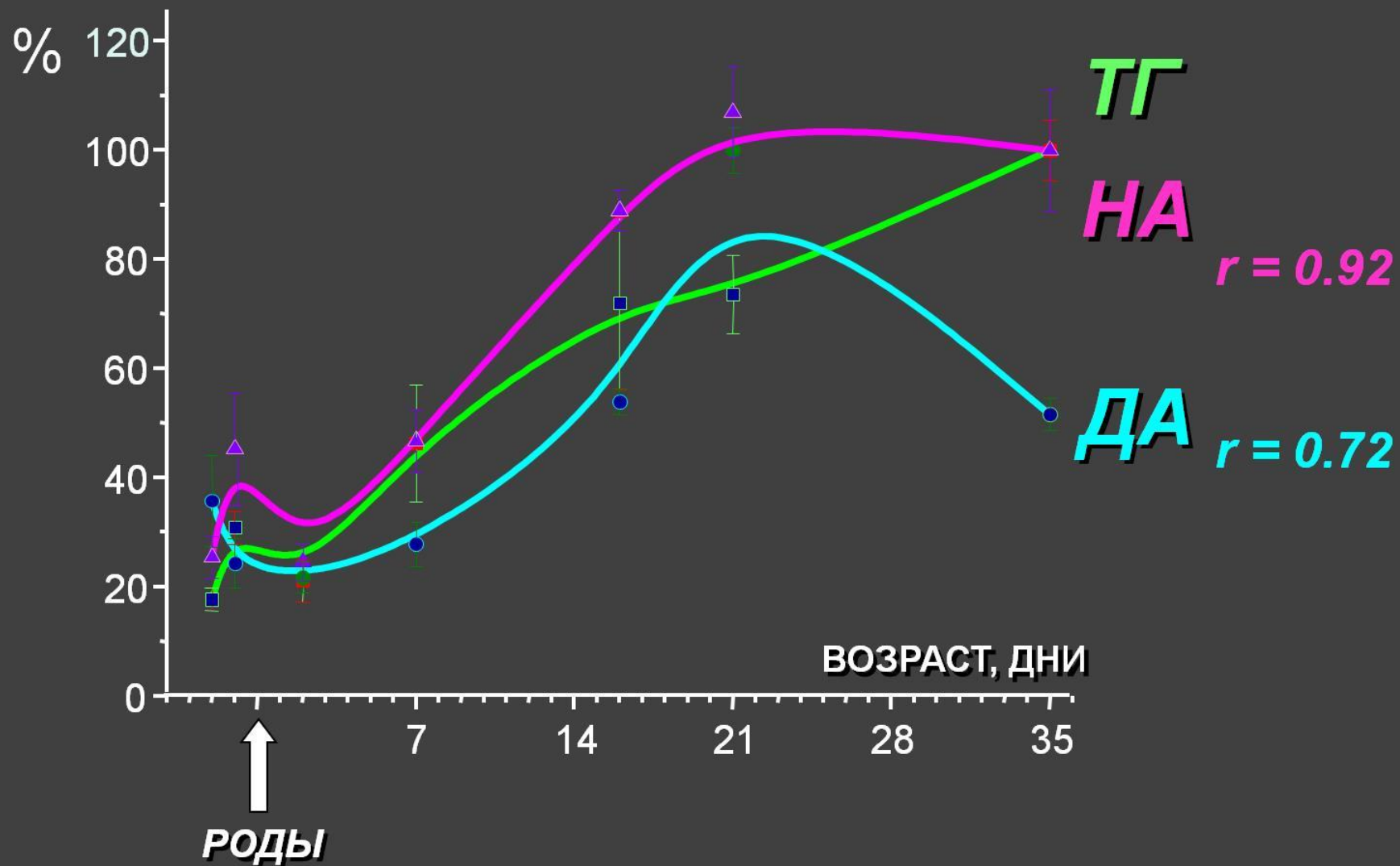
НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА (как пример нейрохимического созревания)



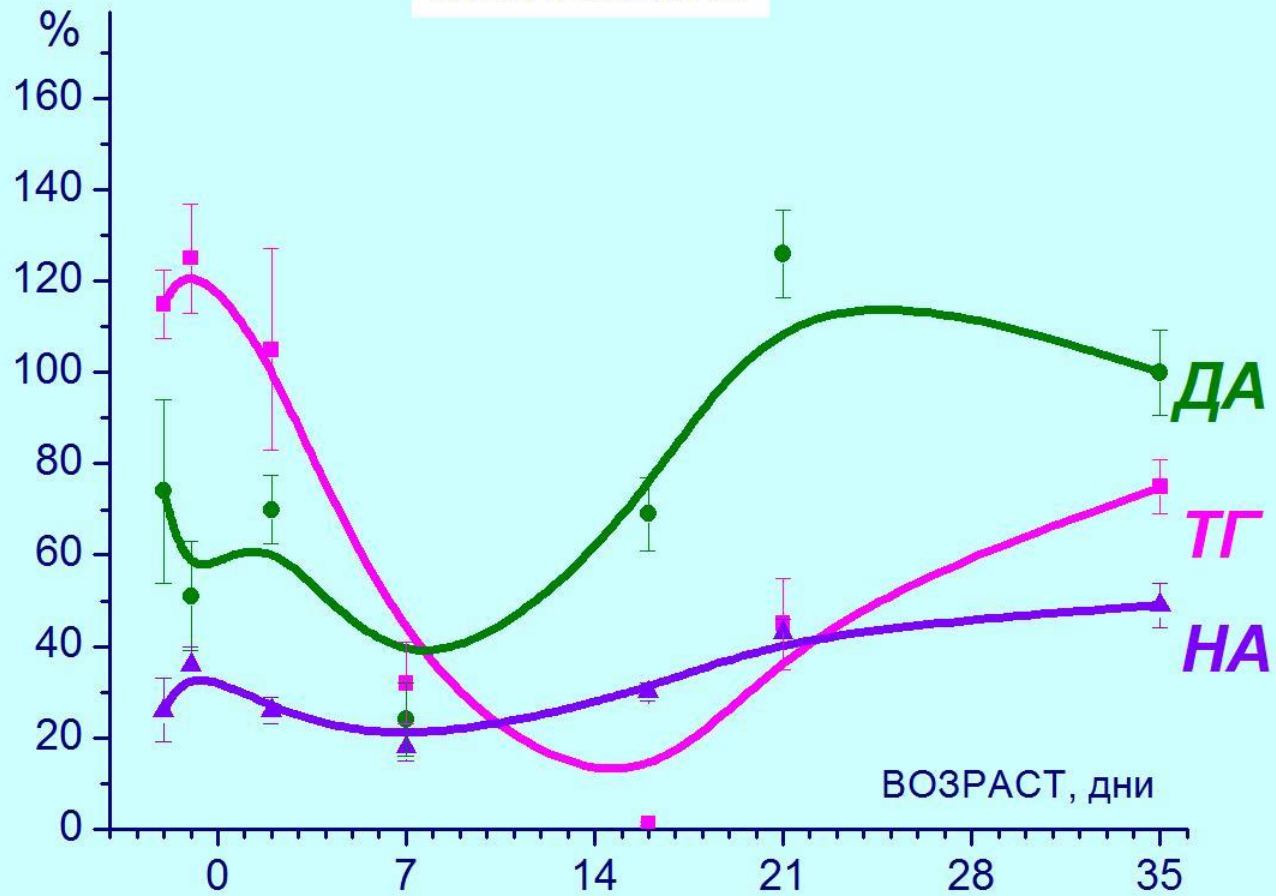
VMP, SHH, FGF8 – основные морфогены формирования системы;

**Mash1 → Phox2a → Phox2b → норадренергический фенотип
(экспрессия ТГ)**

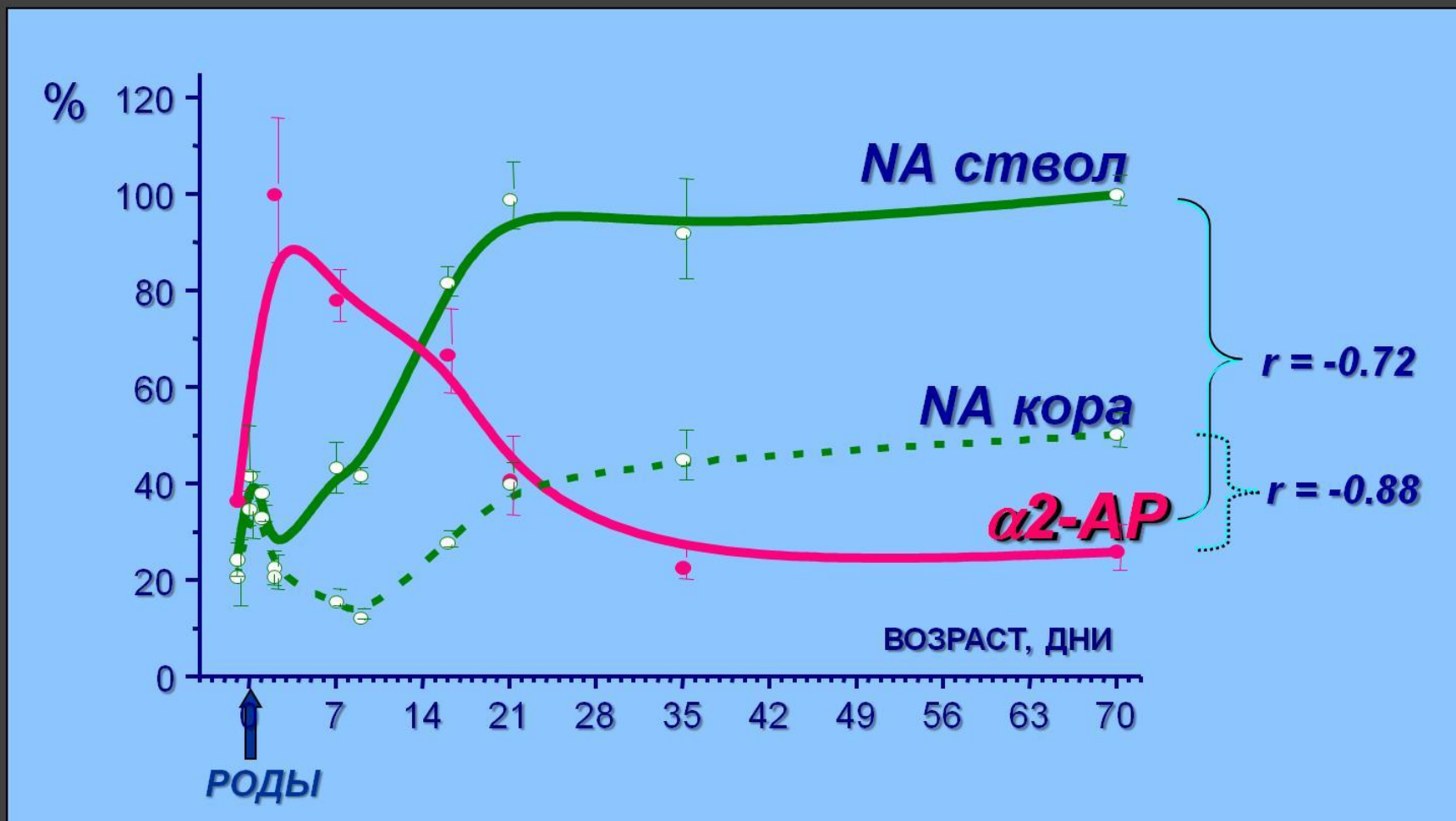
СТВОЛ МОЗГА



КОРА МОЗГА



ПЛОТНОСТЬ АЛЬФА2А-АР В СТВОЛЕ И СОДЕРЖАНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА В МОЗГЕ



НЕЙРОХИМИЧЕСКОЕ СОЗРЕВАНИЕ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЗРЕЛОСТЬЮ
ВНУТРИСИСТЕМНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОРЕГУЛЯЦИИ

МЕЖПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ

МИЕЛИНИЗАЦИЯ

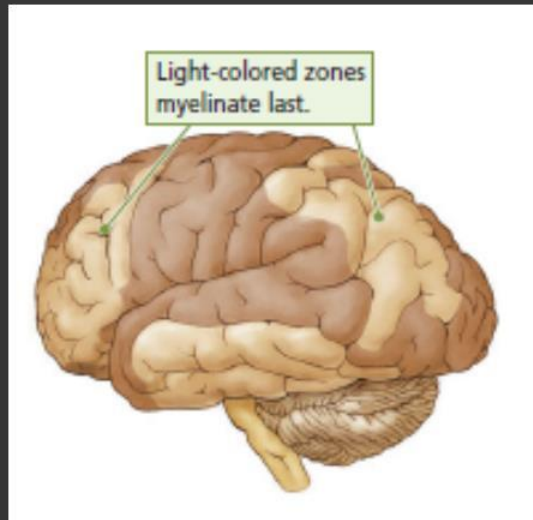


FIGURE 7-18 Progress of Myelination. The fact that the light-colored zones are very late to myelinate led Flechsig to propose that they are qualitatively different in function from those that mature earlier.

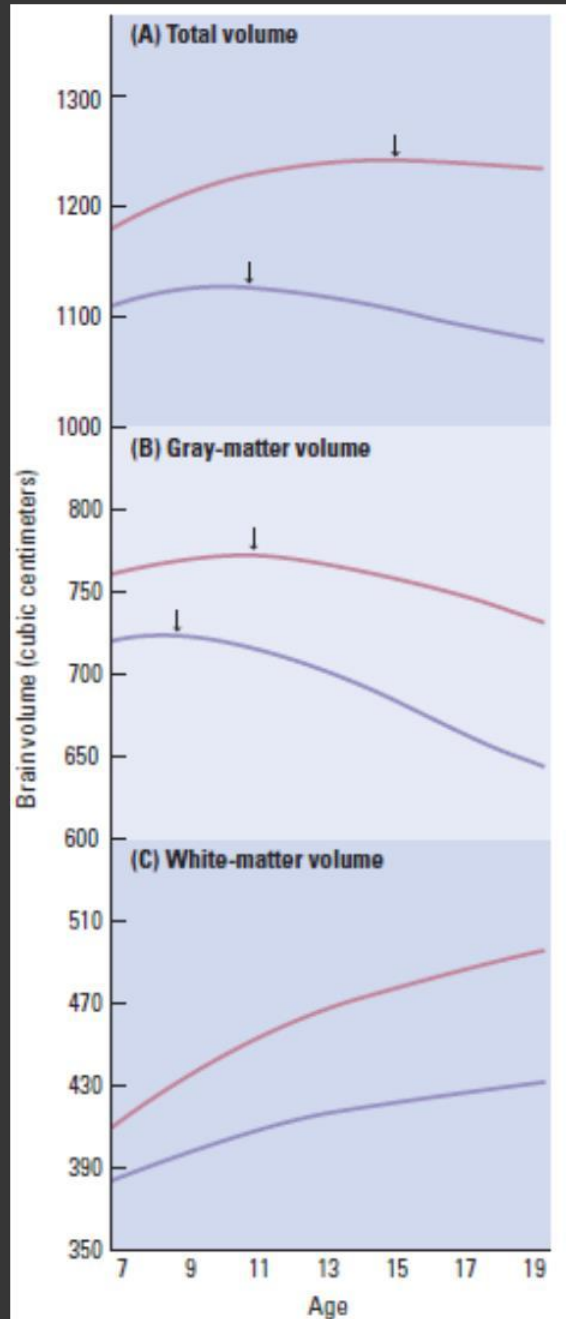
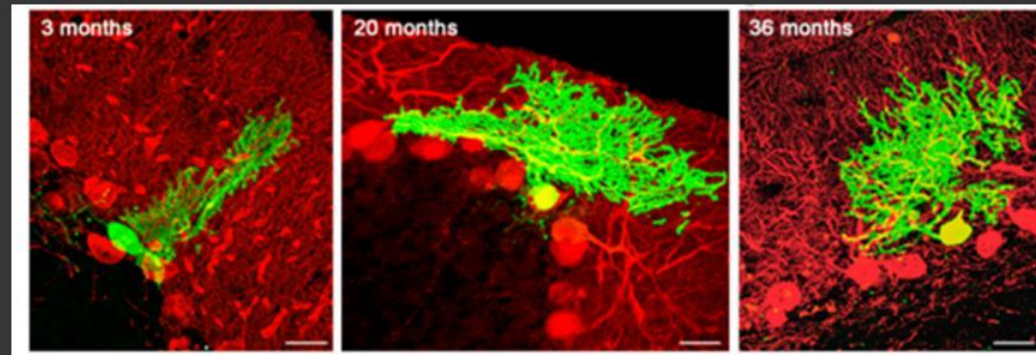
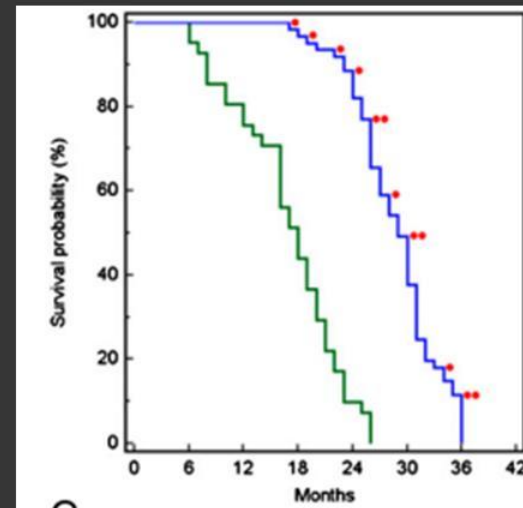
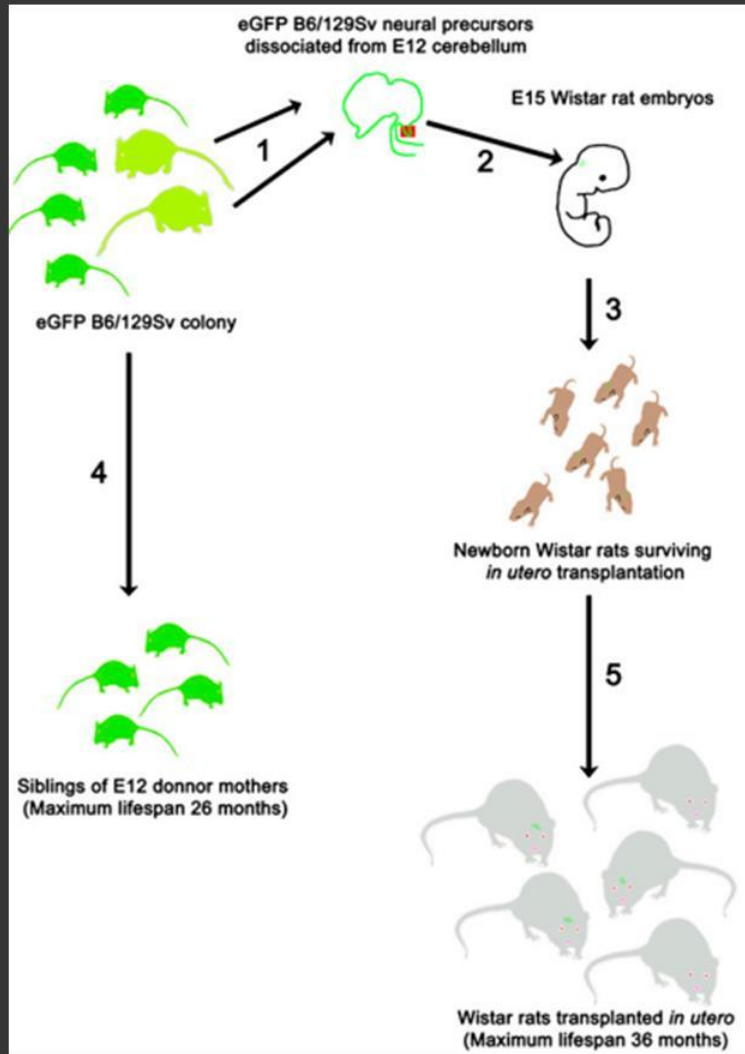


FIGURE 7-19 Sex Differences in Brain Development. Mean brain volume by age in years for males (pink) and females (purple). Females show more rapid growth than males, reaching maximum overall volume (A) and gray-matter volume (B) sooner (indicated by arrows). The decreasing gray matter corresponds to cell and synaptic loss. Increasing white-matter volume (C) largely corresponds to myelin development. Adapted from "Sexual Dimorphism of Brain Development Trajectories During Childhood and Adolescence," by R. K. Lenroot, N. Gogtay, D. K. Greenstein, et al., 2007, *NeuroImage* 36, 1065–1073.

Lifespan of neurons is uncoupled from organismal lifespan

Lorenzo Magrassi^{a,1}, Ketty Leto^{b,c}, and Ferdinando Rossi^{b,c}

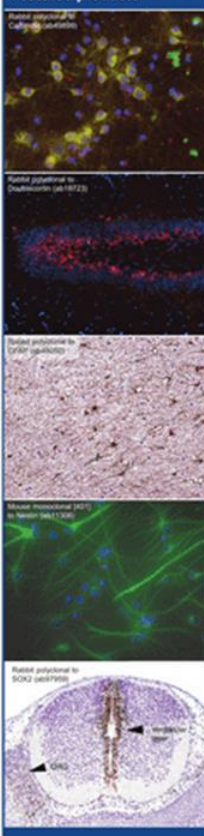


Adult neurogenesis

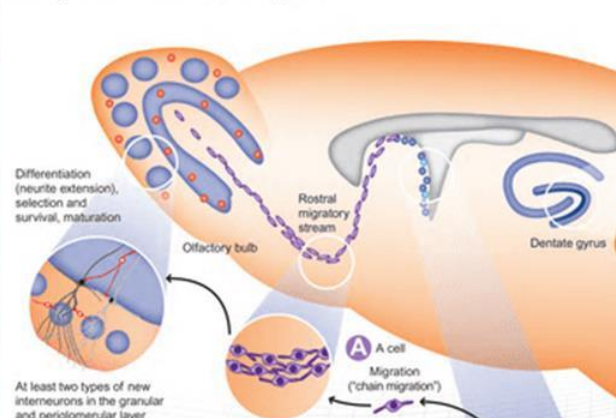
By Gerd Kempermann* and Abcam

abcam[®]
discover more

Featured products



Neurogenesis in the adult olfactory bulb



Simplified sequence of marker expression

B → C → A → New neuron

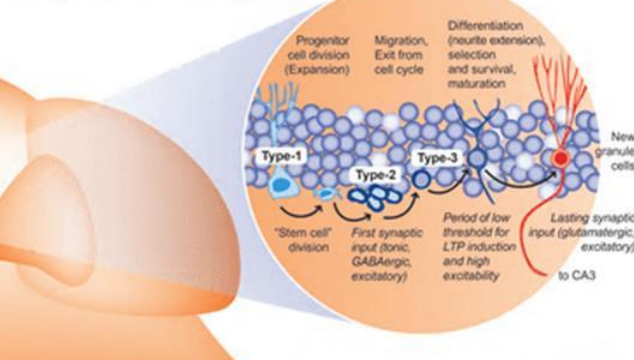
GFAP, EGFR, Dix
BLBP, (Pax6), DCX, PSA-NCAM, Ascl1, Calretinin, (TH)
Nestin, Sox2, NeuN

Note: not all marker combinations are present in all cells.

Oligodendrocytic lineage
PDGFR α , Olig

Product name	Purity	Brief biological description	Product code
MBGX diiodide salt	>98%	AMPA / kainate antagonist, water soluble	ab120046
Kainic acid	>99%	Phenotypic kainate receptor agonist	ab120100
DL-AP5 sodium salt	>99%	NMDA glutamate site antagonist	ab120271
Bicuculline	>96%	GABA _A antagonist	ab120110
Muscimol	>99%	Potent, selective GABA _A agonist	ab120094
Flunitrazepam	-	GABA _A antagonist	ab120315

Neurogenesis in the adult hippocampus



Simplified sequence of marker expression

1 → 2 → 2 $\frac{1}{2}$ → 3 → New neuron

GFAP
BLBP
Nestin, Sox2
DCX, PSA-NCAM
Calretinin, Tuj1, Calbindin
NeuN

Featured products

Rubi-Glutamate: A novel light-sensitive, caged ligand

- Activated by visible wavelengths of light
- No need for harmful UV light or expensive quartz optics
- Fast uncaging speeds, simple photochemical step
- Releases glutamate after one or two photon excitation
- Can be used at low concentrations
- Enables photo activation of neuronal dendrites and circuits (ab120405)

Our range of Rubi caged compounds also includes Rubi-GABA (ab120403), Rubi-AMP (ab120410) and Rubi-insulin (ab120406)

Pre-adsorbed secondary antibodies

The adsorption is a procedure aimed at minimizing the possibility of cross-reactivity of the secondary antibody with endogenous immunoglobulins in the stained tissue. Pre-adsorbed secondary antibodies therefore eliminate background signal and their use is of crucial importance in immunohistochemical multicolor staining where a number of primary antibodies raised in different species are used.

Find out more about pre-adsorption and view our complete range of pre-adsorbed secondaries: www.abcam.com/preadsorbed

Suggested readings

Patel G, Lagani D, Eick AJ. The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: an emerging paradigm for the future? *Neuropharmacology* 2012; 62:1031-1044. PubMed PMID: 22402020

Wirths O, Schneider M. Requirement of adult-born neurons for hippocampal-dependent learning. *Science* 2001; 291: 2433-2436. PubMed PMID: 11500000

Wang J, Song H, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant advances and significant questions. *Neuron* 2011; 70: 287-311. PubMed PMID: 21948800

Arvanis AM, Song H, Song H. Neurogenesis has a critical role in the dentate gyrus: adult neurogenesis and cellular neurogenesis. *Neuron* 2011; 70: 287-311. PubMed PMID: 21948800

Winters B, Van Den Broek W, Kempermann G. Stem cells in adult neurogenesis. *Cell* 2012; 150: 10-14. PubMed PMID: 22402020

Kempermann G. Stem cell niches in the regulation of adult neurogenesis. *Cell* 2012; 150: 10-14. PubMed PMID: 22402020

Hogg M, Howe M. Expression and actions of neurogenesis factors in adult hippocampal neurogenesis. *Cell* 2012; 150: 10-14. PubMed PMID: 22402020

Sarkisian SA, Han H. Neurogenesis and affective disorders. *Cell* 2012; 150: 10-14. PubMed PMID: 22402020

Kuhl M, Heine UH. A new chapter in the field of memory and neurogenesis. *Cell* 2012; 150: 10-14. PubMed PMID: 22402020

Wang J, Patel G, Song H. Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb: stem expansion in function. *Cell* 2012; 150: 10-14. PubMed PMID: 22402020

Rider S, Berridge M, Song H. The stem cell potential of glia: lessons from mouse glia. *Cell* 2012; 150: 10-14. PubMed PMID: 22402020

Lagani D, Patel G. In adult neurogenesis: an emerging paradigm. *Neuron* 2011; 70: 287-311. PubMed PMID: 21948800

Arvanis AM, Song H, Song H. Adult neurogenesis: integrating learning and memory. *Neuron* 2011; 70: 287-311. PubMed PMID: 21948800

Patel G, Wang J, Song H. A synthesis of glial cells: early and late stages of adult neurogenesis. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1031-1044. PubMed PMID: 22402020

Patel G, Wang J, Song H. Signaling in adult neurogenesis. *Neuron* 2011; 70: 287-311. PubMed PMID: 21948800

The author

Gerd Kempermann, born 1965, has been working on adult hippocampal neurogenesis since 1995. His main interests are the activity-dependent control of adult neurogenesis, the genetic complexity underlying this control, and the functional contribution of the newborn neurons to the hippocampal network. He is Professor for Neurogenesis of Neurogenesis at the CDFG - the CDFG Research Center for Regenerative Therapies Dresden, Germany, and scientific advisor of the Dresden site of the German Center for Neurodegenerative Disease (DZNE). The author would like to thank Sebastian Jenkinson for comments on the draft of this paper.

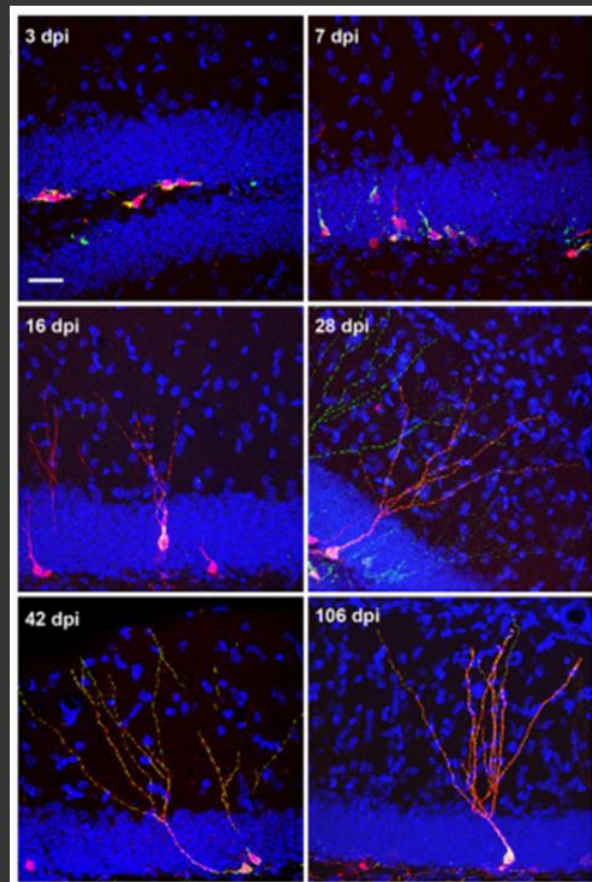
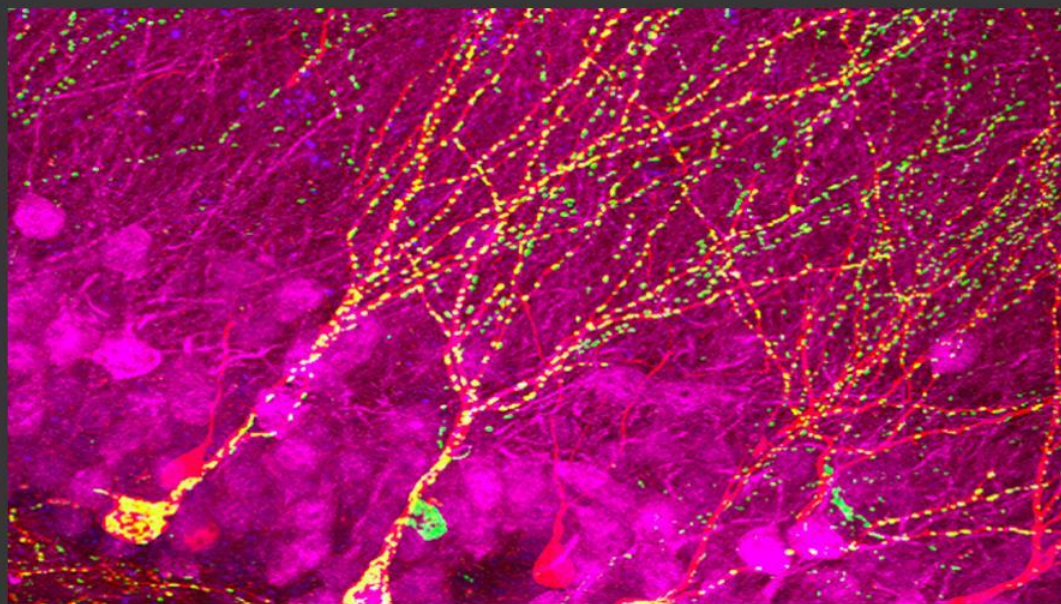
The book

Gerd Kempermann's monograph 'Adult neurogenesis in the adult brain' is now in its second updated edition (Adult Neurogenesis 2: Stem cells and neural development in the adult brain). Oxford University Press, May 2012, ISBN 978-0-19-170989-2. The book has been named the 'SMA Medical Book of the Year 2011' award.

Discover more at abcam.com/neurogenesis

Mitochondria Modify Exercise-Induced Development of Stem Cell-Derived Neurons in the Adult Brain

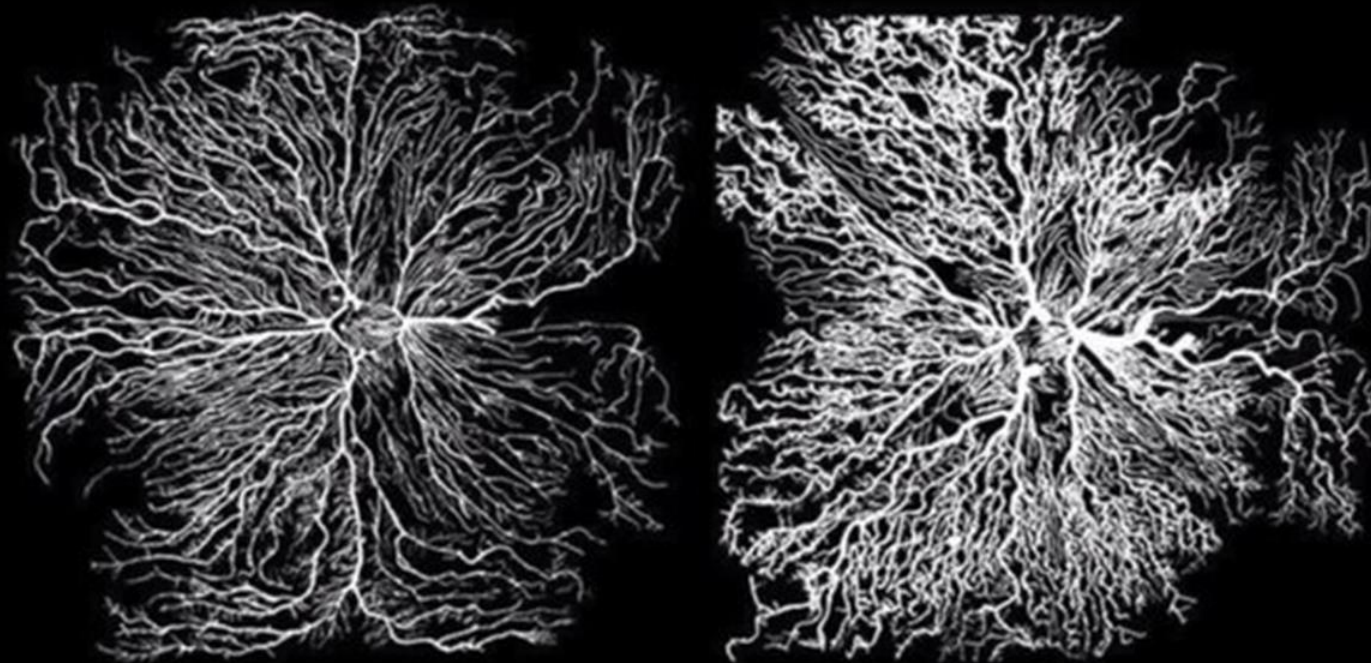
Kathrin Steib,¹ Iris Schäffner,^{1,2} Ravi Jagasia,^{1,3} Birgit Ebert,¹ and D. Chichung Lie^{1,2}



СЕТЬ СОСУДОВ МОЗГА

Артериальные системы головного мозга неизвестного рабочего и выдающегося казанского невропатолога Л.О.Даркшевича

Индивидуальная адаптация мозга к реализации когнитивных процессов





Umelitsa.ru