

NEURAL CREST AND ITS NEURAL DERIVATIVES

A. A. SOSUNOV

Neural crest is a population of cells which originate from the neural tube at the early embryonic stage. Great interest in this transitory embryonic structure is linked with two properties of the cells: they migrate for long distances in embryos and are capable of transforming into many mature cells including neurons.

Нервный гребень представляет собой совокупность клеток, выделяющихся из замыкающейся нервной трубки на ранних стадиях эмбрионального развития. Большой интерес к нему вызван двумя особенностями клеток нервного гребня: они активно и целенаправленно мигрируют на большие расстояния в организме зародыша и способны дифференцироваться в разнообразные зрелые ткани, среди которых особое место занимают нервные производные.

НЕРВНЫЙ ГРЕБЕНЬ И ЕГО НЕЙРАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

A. A. СОСУНОВ

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

ВВЕДЕНИЕ

Нервный гребень (НГ) – это совокупность клеток, выделяющихся из дорзальных отделов нервного желобка во время его замыкания в нервную трубку. После эмиграции из нейроэпителия нервной трубки клетки НГ начинают активно мигрировать в организме развивающегося зародыша и дают начало разнообразным зрелым тканям. Известный с конца прошлого века НГ всегда привлекал внимание исследователей эмбрионального развития вследствие двух ярких особенностей: 1) из-за активной, целенаправленной и протяженной миграции клеток и 2) выраженного разнообразия зрелых структур, образующихся из клеток НГ. Привлекательность НГ для анализа закономерностей формообразования и детерминации клеточного фенотипа в эмбриогенезе определяется и простотой экспериментальных воздействий на НГ – его можно удалять, пересаживать из одного организма в другой, проводить разнообразные манипуляции.

В последние десятилетия НГ стал излюбленным объектом исследования двух значимых процессов эмбрионального развития – механизмов миграции и детерминации клеток.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕРВНОГО ГРЕБНЯ

Клетки НГ образуются практически на всем протяжении замыкающейся нервной трубки – от области промежуточного мозга (Diencephalon) до сакральных отделов ниже уровня 28-го сомита (рис. 1). Выделяющиеся из разных отделов нервной трубки клетки НГ участвуют в образовании разных структур и в связи с этим в НГ различают несколько отделов или уровней по длине зародыша (рис. 2). Особенным разнообразием отличаются производные НГ в головном отделе, где из клеток НГ образуются нейроны и глиальные клетки нервных ганглиев (черепно-мозговых нервов, слуховой, вестибулярный и цилиарный ганглии) головы, многие кости черепа, железы и мышцы (в частности, цилиарная мышца хрусталика глаза).

На уровне 1–7-го сомитов (вагусный уровень) клетки НГ дают начало вегетативным ганглиям внутренних органов, в частности кишечника, сердца, легких, кроме того, производными НГ этого уровня являются некоторые соединительнотканые

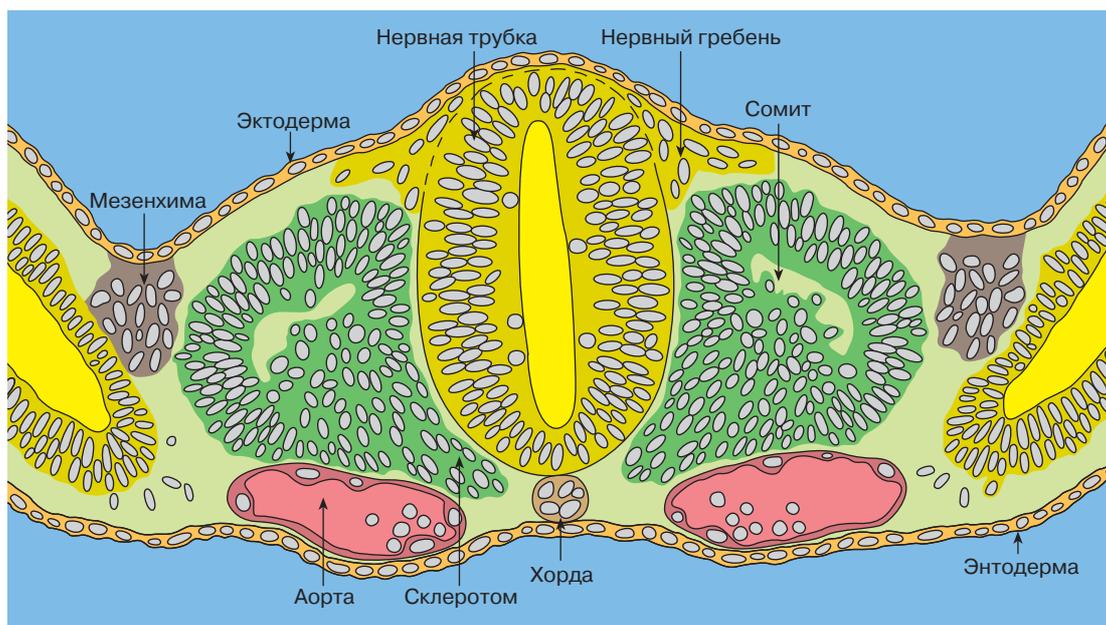


Рис. 1. Поперечный срез зародыша человека длиной 3 мм через область туловища. Нервная трубка уже замкнута, и в ее дорзальных отделах происходит выделение клеток нервного гребня, которые мигрируют в вентральном направлении. Около нервной трубки находятся сомиты, первоначально имеющие форму шариков, стенка которых представлена эпителиоподобными клетками, а с развитием распадается на отдельные клеточные группы. Из сомитов происходят вначале склеротом (источник развития костей скелета), миотом (источник скелетных мышц) и дерматом (источник соединительной ткани кожи)

образования сердца. Из туловищного отдела НГ образуются чувствительные спинномозговые ганглии и симпатические пара- и превертебральные ганглии, мозговое вещество надпочечников, меланоциты кожи. Сакральный отдел НГ принимает участие в образовании вегетативных ганглиев дистальных отделов кишечника и тазовых органов. Выше перечислены только точно установленные производные НГ, но вполне возможно, что его клетки участвуют в образовании и других зрелых структур многих органов.

Прогресс в изучении НГ начался с работ группы Джеймса Вестона из Института по нейронаукам Университета Орегона (США), впервые применившей радиоактивную метку (^3H -тимидин) для идентификации клеток НГ. Большое значение для анализа миграции и распределения клеток НГ в организме зародыша имело использование для взаимных трансплантационных экспериментов эмбрионов курицы и перепела, клетки которых имеют яркое отличие в степени конденсации ядерного хроматина, что позволяет легко отличать их друг от друга на фиксированных препаратах и проследить судьбу клеток НГ в разные сроки после их пересадки. В последнее десятилетие стали широко использовать витальные красители (например, липофильный краситель DiI, легко проникающий через плазматическую мембрану клеток, не повреждающий их и сохраняющийся в клетках на протяжении многих

митотических циклов) и специфические к клеткам НГ антитела (NC-1, HNK-1 и др.).

МИГРАЦИЯ КЛЕТОК НЕРВНОГО ГРЕБНЯ

Начало миграции клеток НГ связано с так называемой эпителио-мезенхимальной трансформацией клеток, когда они выделяются из пласта нейроэпителия замыкающейся нервной трубки и приобретают внешние признаки мезенхимных клеток. Первоначально полагали, что определяющим фактором выхода клеток НГ является базальная мембрана нервной трубки, механически препятствующая эмиграции клеток, и изменение ее целостности в дорзальных отделах нервной трубки позволяет клеткам начать выходить из эпителиального пласта. Более детальное исследование показали, что базальная мембрана не является определяющим фактором в этом процессе, а основное значение имеет потеря клетками контактной связи друг с другом, которая определяется молекулами клеточной адгезии (МКА).

Известны два типа МКА: Ca-зависимые МКА, так называемые кадхерины (cadherine), и Ca-независимые МКА, к которым относится, в частности, нейрональная форма МКА (N-МКА). Перед выделением клеток НГ количество МКА в плазмалемме клеток снижается и одновременно расширяются межклеточные пространства, а после выхода клеток из нейроэпителия МКА практически полностью исчезают с их поверхности.

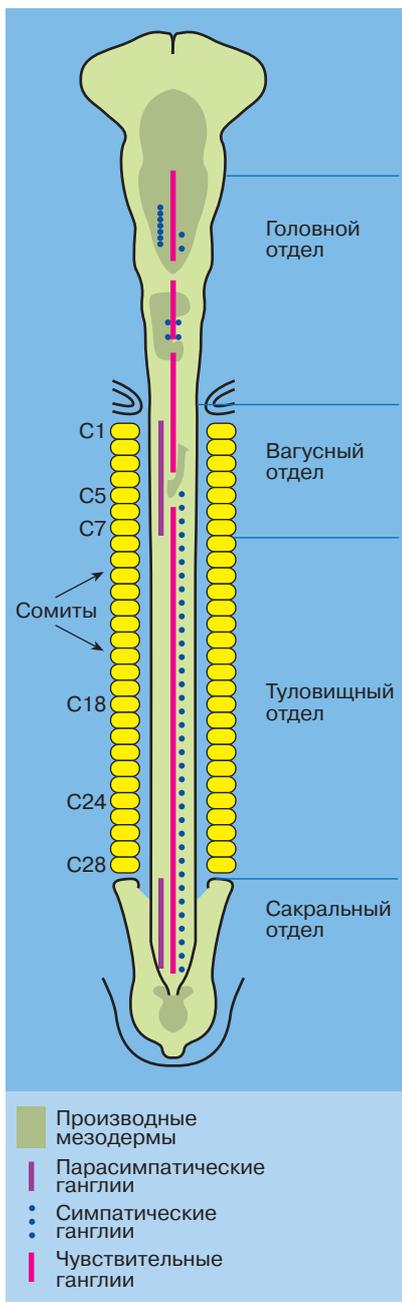


Рис. 2. Схематическое представление отделов нервного гребня и его нейральных производных. Вид на зародыш со стороны спины (модифицировано из [3])

Оказавшиеся вне нейроэпителиального пласта клетки НГ, по внешним морфологическим признакам не отличающиеся от клеток окружающей мезенхимы, начинают активно перемещаться. Наиболее интересным и принципиальным является целенаправленный характер процесса миграции, когда

клетки движутся не хаотически, а по определенным путям миграции именно в те участки зародыша, где в последствии из них будут образовываться зрелые производные. Миграция клеток определяется не только и не столько наличием свободного межклеточного пространства между клетками, сколько взаимодействием клеток с межклеточным веществом — внеклеточным матриксом (ВКМ).

При обычных окрасках (например, гематоксилин-эозин) гистологических срезов ВКМ выглядит в виде пустого пространства между клетками, однако при использовании особых красителей выявляется большое число фибрилл и глобулярных структур. Компоненты ВКМ в настоящее время довольно хорошо изучены и включают разные типы коллагена, фибронектин, ламинин, гликозаминогликаны (среди которых особое внимание уделяется гиалуроновой кислоте) и многие другие компоненты.

Значение ВКМ для миграции клеток НГ особенно ярко проявляется в туловищном отделе зародышей. Здесь клетки перемещаются по двум направлениям: вентральному — в сторону развивающихся внутренних органов и дорзо-латеральному — в пространстве между сомитами и эктодермой (рис. 3). Перемещающиеся в вентральном направлении клетки, предшественники нейронов и глии спинномозговых

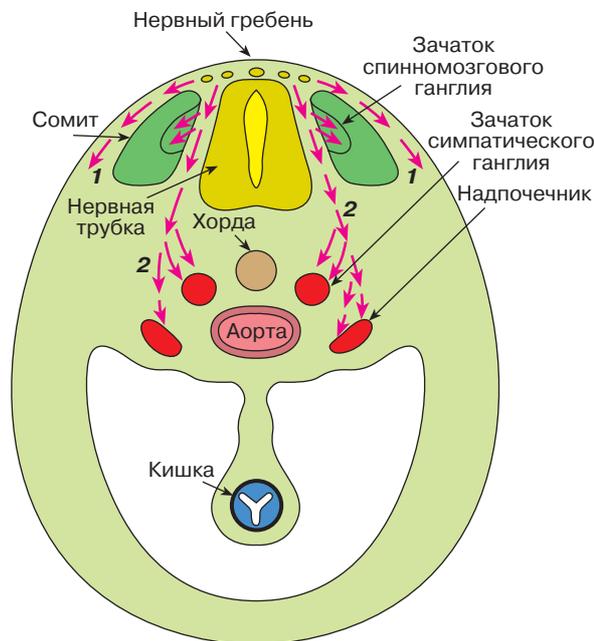


Рис. 3. Схематическое изображение поперечного среза зародыша в туловищном отделе. Стрелками показаны пути миграции клеток нервного гребня: 1 — дорзальный путь миграции будущих меланоцитов, 2 — вентральный путь миграции будущих нейронов

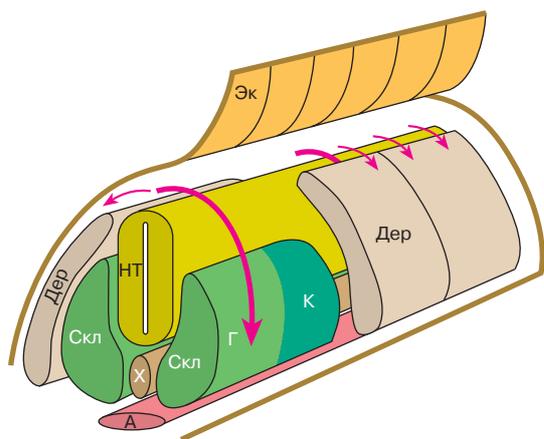


Рис. 4. Миграция клеток нервного гребня в зародыше. Жирными стрелками обозначена миграция через передние отделы склеротомов, тонкие стрелки – дорзальный путь миграции. Обозначения: А – аорта, Дер – дерматом, НТ – нервная трубка, Скл – склеротом (Г – головная часть, К – каудальная часть), Х – хорда, Эк – эктодерма (по [2])

ганглиев, проходят только через передние (головные) отделы склеротома – совокупности рыхло расположенных клеток, образующихся при разделении сомитов на отдельные компоненты, уже не имеющие эпителиоморфного строения, присущего сомитам (рис. 1 и 4). Интересно, что нервы – передние корешки спинного мозга также растут через передние отделы склеротомов. В экспериментах с поворотом нескольких сомитов вдоль кранио-каудальной оси зародыша на 180° было показано, что клетки НГ в таких условиях изменяют направление миграции и начинают перемещаться уже через задние (каудальные), бывшие передние отделы склеротома. Эти наблюдения означают, что головные отделы склеротомов обладают тропизмом для клеток НГ. Предполагают, что такая особенность передних отделов склеротомов связана с тенастином (tenascin) – гликопротеином, одним из компонентов ВКМ, определяющимся только в передних отделах склеротома, или с одним из видов МКА (Т-кадхерином), который находится только в клетках задних отделов склеротома. Сомиты также определяют обособление и сегментарность околопозвоночных ганглиев – при удалении части сомитов вместо нескольких изолированных спинномозговых ганглиев формируется гигантский нервный узел с неправильной структурой.

Гликопротеиды фибронектин и ламинин являются основными компонентами ВКМ, принимающими участие в миграции клеток НГ. Ярко такое их свойство проявляется в культуре клеток, где клетки НГ распространяются только по участкам подложки, покрытым этими гликопротеидами. Взаимосвязь клеток с компонентами ВКМ осуществляется осо-

бым видом клеточных рецепторов – субстрат – связывающими белковыми молекулами, среди которых наиболее изученными являются так называемые интегрины.

Получены антитела к разным формам интегринов, которые блокируют связь клеток с субстратом и нарушают перемещение и рост клеток в культуре. Введение таких антител (например, CSAT, блокирующего связь клеток с фибронектином, или INO, влияющего на взаимосвязь с ламинином) в краниальный (головной) отдел зародыша приводит здесь к значительным нарушениям в распределении клеток НГ. Интересно, что введение этих же антител в туловищные отделы зародышей не влияет на миграцию клеток НГ. Эти наблюдения отражают различные свойства клеток НГ в головном и туловищном отделах.

Кроме агентов, стимулирующих миграцию клеток НГ, выявлено и противоположное действие некоторых эмбриональных структур. Так, клетки НГ никогда не подходят к хорде и не определяются вблизи нее при своем перемещении в вентральном направлении. Ингибирующее влияние хорды проявляется в культуре клеток, где клетки НГ избегают находиться около хорды. При пересадки хорды в область между нервной трубкой и сомитами мигрирующие вентрально клетки НГ начинают обгибать имплантированную часть хорды. Если предварительно обработать хорду трипсином или зафиксировать (параформальдегидом или спиртом), ингибирующий эффект хорды значительно уменьшается, что свидетельствует о белковой природе ингибирующего фактора(ов).

Миграция клеток прекращается в местах, где из них начинают дифференцироваться зрелые структуры. Почему клетки останавливаются в своем движении? Среди возможных причин рассматривают как механические преграды, так и изменение свойств самих клеток, начинающих опять экспрессировать МКА.

ДЕТЕРМИНАЦИЯ ФЕНОТИПА У КЛЕТОК НЕРВНОГО ГРЕБНЯ

Большое разнообразие клеточных производных НГ является ярким проявлением дивергентной дифференцировки клеток в эмбриогенезе и естественно ставит вопрос о ее причинах и механизмах.

Ниже приведены производные нервного гребня.

Нервные клетки: чувствительные нейроны – спинномозговых ганглиев, ганглиев черепно-мозговых нервов, спирального и вестибулярного ганглиев, вегетативных ганглиев внутренних органов.

Нейроглиальные клетки: Шванновские клетки периферических нервов, нейросателлиты чувствительных и вегетативных ганглиев.

Пигментные клетки (меланоциты).

Эндокринные клетки: мозговое вещество надпочечников, кальцитонинпродуцирующие клетки щитовидной железы, клетки каротидных телес.

Скелетные ткани: кости и хрящи головного и лицевого черепа.

Соединительная ткань: компоненты дермы и жировая ткань лица и вентральной части шеи, мягкая и паутинная оболочки головного мозга, соединительная ткань роговицы, соединительная ткань слюнных, слезных, щитовидной и паращитовидной желез, тимуса, компоненты соединительной ткани сердца и кровеносных сосудов.

Мышечные ткани: цилиарная мышца глаз, гладкие мышцы стенки кровеносных сосудов, некоторые поперечнополосатые мышцы головы.

Основной интерес исследователей заключается в выяснении роли генетических и эпигенетических закономерностей в судьбе клеток НГ. Что имеет большее значение: генетически предопределенная программа развития клеток или влияние внешних факторов?

Этот вопрос представляет особый интерес для развития нервной системы как той структурной основы, что определяет высшие формы психической деятельности человека и поведения животных, а также роль генетических факторов в развитии психики человека: имеются ли гены альтруизма, гениальности, авантюризма и т.д., о которых так много стали говорить и писать в последнее время.

Прежде всего надо отметить, что есть принципиальное различие между клетками НГ головного отдела зародыша и других участков НГ. Вначале оно было отмечено в экспериментах по пересадке разных участков НГ. Так, клетки туловищной части НГ, обычно участвующие в образовании нервных ганглиев, при пересадке в головной отдел никогда не давали начало нервным производным, а превращались только в производные мезенхимы — кости, хрящи, соединительную ткань. Пересаженные в туловищные клетки головного отдела НГ, в свою очередь, не дифференцировались в нейральные производные.

В отличие от головного отдела другие области НГ при взаимных пересадках давали производные, характерные для того участка НГ, куда их трансплантировали: клетки туловищного отдела, пересаженные в вагусный отдел, мигрировали в кишечник и дифференцировались в нейроны и глиальные клетки кишки, а НГ вагусного отдела при его пересадке в туловищную часть давал начало мозговому веществу надпочечника и симпатическим ганглиям.

В последнее время появились интересные данные, что такие различия головного и туловищного отделов клеток НГ имеют четкую генетическую зависимость. В судьбе клеток головного отдела НГ большое значение имеют гомеозисные гены (Нох гены — открытые и хорошо изученные на мушке

дрозофиле, где они регулируют эмбриональное развитие большого числа признаков, а их мутации приводят, например, к развитию не крылышка мушки, а лапки на месте крылышка), определяющие и контролируемые дивергентную дифференцировку производных клеток НГ. Мутации этих генов приводят к существенным нарушениям эмбриогенеза и выражаются обычно в несовместимых с жизнью пороках развития.

Для клеток НГ туловищного отдела значение этих генов не имеет столь яркого проявления и в судьбе клеток, как полагают, большее значение имеют внешние влияния со стороны окружающих тканей и клеток. Особенно наглядно пластичность клеток туловищного отдела НГ проявляется в экспериментах по взаимной пересадке разных отделов НГ и в условиях культуры клеток при развитии нейральных производных. К нейральным производным вагусного и туловищного отделов НГ относятся чувствительные нейроны спинномозговых ганглиев, вегетативные нейроны симпатических пара- и превертебральных и парасимпатических внутриорганных ганглиев, нейроглиальные клетки, а также катехоламинсодержащие клетки мозгового вещества надпочечников и нервных ганглиев — мелкие гранулярные или мелкие интенсивно флуоресцирующие клетки. В настоящее время считается, что большая часть клеток НГ в момент выхода из нейроэпителия являются плюрипотентными и могут дифференцироваться не только в каждый из перечисленных клеточных типов, но и в мезенхимные производные и меланоциты.

Плюрипотентность клеток НГ ярко проявляется в культуре клеток при проведении клонирования, то есть анализа клеточных типов, развивающихся из одной клетки. Именно в таких экспериментах было показано, что из одной клетки НГ могут развиваться несколько совсем различных типов зрелых клеток: соединительнотканые и костные клетки, нейроны и меланоциты, глиальные и мышечные клетки.

По мере миграции и перемещения к местам, где из них будут формироваться зрелые ткани и органы, происходит постепенная детерминация клеток НГ и сужение их проспективных потенциалов, однако во многих развивающихся тканях сохраняются только частично детерминированные и сохранившие свои потенциалы к дивергентной дифференцировке клетки.

Можно выделить три главных фактора, влияющих на клетки НГ и определяющих их детерминацию: 1) так называемые растворимые факторы, под которыми понимают разнообразные биологически активные вещества, находящиеся в ВКМ; 2) компоненты ВКМ и 3) время выделения клеток из нейроэпителия (клетки, выделяющиеся последними, обычно дают начало только меланоцитам). Учитывается возможность и стохастического характера процесса детерминации, под которым понимают повышение

вероятности появления более детерминированных клеток после каждого митоза материнской.

Определяющими моментами в развитии чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев считаются их топографическая близость к нервной трубке и так называемый мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor BDNF), выделяющийся из нервной трубки. Удаление нервной трубки или имплантация пластиковой мембраны между нервной трубкой и развивающимися спинномозговыми ганглиями приводит к нарушениям их развития. Влияние этого фактора ярко проявляется в культуре клеток НГ или клеток, диспергированных из зачатков разных нервных ганглиев. Добавление минимальных количеств этого фактора приводит к трансдифференцировке и появлению чувствительных нейронов.

Дифференцировка клеток НГ в направлении холинергических нейронов определяется другими агентами, среди которых более изучены холинергический фактор дифференцировки (CDF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), мембрано-ассоциированный нейромедиаторо-стимулирующий фактор (MANS), а также фактор потовых желез. Первый фактор был идентифицирован в среде, где культивировались клетки сердечной мышцы. CNTF выделен из седалищного нерва и получил это название, поскольку поддерживал рост и развитие нейронов цилиарного ганглия в культуре тканей. MANS выделен из фракции клеточных мембран, полученных из спинного мозга крыс. Фактор потовых желез ответствен за изменение медиаторного фенотипа нервов, иннервирующих потовые железы подушечек лап крыс. Такое разнообразие названий и мест выделения факторов связано нередко со случайными научными прозрениями и дальнейшей успешной идентификацией действующего агента. Следует также отметить, что влияние приведенных и других аналогичных агентов на развитие холинергического фенотипа клеток точно доказано в культуре. Каковы механизмы, определяющие дифференцировку холинергических нейронов в организме, во многом остается еще невыясненным.

Развитие и становление адренергического фенотипа у клеток НГ – наиболее изученный процесс (рис. 5). Три типа клеточных производных НГ относятся к симпато-адреналовой популяции или линии: симпатические норадренергические нейроны, хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и мелкие гранулярные клетки. Эти клетки развиваются из одного предшественника, уже частично детерминированного в нейральном направлении, не способного превращаться в глиальные клетки. Первоначальным сигналом для начала дифференцировки этого предшественника является фактор роста фибробластов (FGF), и после взаимодействия с этим агентом клетки становятся способными отвечать на очень значимый для симпатичес-

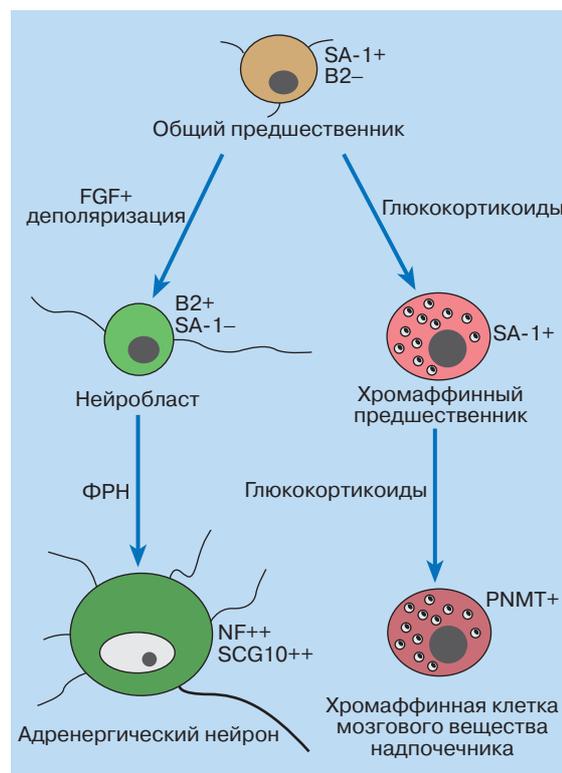


Рис. 5. Схема дивергентной дифференцировки симпато-адреналовой линии клеток нервного гребня. Обозначения: ФРН – фактор роста нервов, FGF – фактор роста фибробластов, B2–, NF, PNMT, SA-1, SCG10 – специфические антигены, используемые для идентификации природы клеток. Знаки + и – означают степень выраженности антигенов

ких нейронов ростовой фактор – фактор роста нервов (ФРН). Интересно, что влияние фактора роста нервов, первого открытого ростового фактора и наиболее изученного из всех, проявляется только после подрастания отростков нейронов (аксонов) к иннервируемым тканям. Здесь ФРН связывается с рецепторами аксонов, захватывается в цитоплазму и транспортируется ретроградным аксотокком в тело клетки. Недостаточность или отсутствие ФРН приводят к запрограммированной гибели нейронов – апоптозу. Апоптоз привлекает внимание исследователей в последнее время как уникальный процесс самоуничтожения клеток вследствие активации особых генов и принципиально отличается от “обычной” гибели клеток внешним видом (клетки сморщиваются) и отсутствием разрушения цитоплазматических органелл. Следует отметить, что на ранних этапах эмбриогенеза образуется гораздо больше клеток, чем это необходимо для организма и между ними идет борьба за выживание – выживают те, аксоны которых первыми достигли мест назначения и получили необходимый для поддержания

жизнедеятельности ФРН. Влияние, аналогичное фактору роста фибробластов, могут оказывать также деполяризация клеток, инсулин, инсулинподобный ростовой фактор и вазоактивный кишечный пептид.

Среди большого разнообразия эпигенетических влияний на дифференцирующиеся клетки особое внимание нужно обратить на деполяризацию (снижение электрического потенциала плазматической мембраны) клеток. Если в культуре клеток деполяризацию можно вызвать и внешним электрическим разрядом и химическими агентами, то в развивающемся зародыше основной причиной можно считать воздействие со стороны подрастающих преганглионарных нервных волокон, контактирующих с развивающимися клетками. В своих исследованиях ранних этапов развития вегетативных нервных ганглиев мы отмечали, что проявление специфического нейронального фенотипа клетками НГ наблюдается только после подрастания к ним нервных волокон. Контакт между преганглионарными нервными волокнами и развивающимися нейробластами вегетативных ганглиев означает кроме всего прочего включение нервных клеток в рефлекторные цепи или дуги и начало функционирования последних.

В развитии симпатических адренергических нейронов большое значение имеет и фибронектин, способствующий проявлению адренергического фенотипа. Так, симпатические паравертебральные ганглии формируются вблизи аорты, в области, отличающейся высоким содержанием фибронектина. Большое значение в выборе жизненного пути клеток симпато-адреналовой линии имеют гормоны коркового вещества надпочечников – глюкокортикоиды. Высокая их концентрация приводит к дифференцировке предшественников в хромоаффинные клетки мозгового вещества, а отсутствие или малые дозы способствуют образованию симпатических нейронов.

Выделение холинергических и адренергических нейронов является классическим и исторически сложившимся примером классификации нервных клеток по типу нейромедиатора. В последние десятилетия стала возможной более точная характеристика нервных клеток на разных стадиях их развития не только по классическим нейромедиаторам, к которым относятся ацетилхолин и норадреналин, но и по многим другим нейроактивным веществам, в первую очередь нейропептидам, содержащимся в клетках. Именно анализ этих нейроспецифических агентов и позволил достичь прогресса в понимании процесса развития нейтральных производных НГ. Так, выявлены специфические антигенные детерминанты ранних предшественников определенных видов нейронов и глии, установлены гены, ответственные за рецепцию того или иного ростового фактора и реализацию их эффекта в программе дифференцировки клеток.

Большое внимание уделяется поиску у млекопитающих генов, аналогичных гораздо лучше изученным генам мушки дрозофилы, ответственным за ранние стадии развития нейронов. Так, был открыт ген “Achaete-Scute”, гомолог млекопитающих (MASH1) (гомологичный комплексу генов *achaete-scute* дрозофилы). Белок, который синтезирует этот ген, определяется только в предшественниках симпатических нейронов, отсутствует в чувствительных спинномозговых нейронах, глиальных клетках и меланоцитах. Появляется он раньше, чем начинают выявляться ферменты синтеза предшественников нейромедиатора – норадреналина.

Принципиальными открытиями последнего времени можно считать: 1) доказательство того, что один нейрон может содержать и выделять несколько нейромедиаторов, и 2) существование нейромедиаторной пластичности нейронов – способности изменять нейромедиатор в процессе развития или в зависимости от внешних воздействий. Первое положение связано с обнаружением в нейронах большого числа нейропептидов, многие из которых выполняют роль нейромедиаторов или нейромодуляторов. Одна нервная клетка, например, симпатического ганглия может содержать пять нейропептидов и более наряду с классическим нейромедиатором. Более того, показано, что один нейрон может одновременно выделять и ацетилхолин и норадреналин, то есть быть одновременно и холинергическими и адренергическим. Правда, такие наблюдения получены только в искусственных условиях культуры клеток, но никто не исключает возможность существования таких нейронов и в целом организме.

Особенно наглядные подтверждения изменчивости нейромедиаторного фенотипа нейронов были получены в культуре клеток, где под влиянием упоминавшихся выше агентов происходило превращение адренергических нейронов в холинергические или, наоборот, клетки начинали экспрессировать новые нейропептиды, а прежние исчезали.

Изменения нейропептидного фенотипа вегетативных нейронов наблюдаются и в организме. Так, у некоторых видов животных (крысы) нейроны кишечника в начале своей дифференцировки проявляют адренергические свойства (содержат ферменты синтеза катехоламинов, обладают специфической флюоресценцией), с течением времени клетки теряют эти ферменты и становятся типично холинергическими. Интересные метаморфозы претерпевает иннервация потовых желез подушечек лап у крыс: у новорожденных крысят нервы являются адренергическими, а у зрелых животных – холинергическими.

Следует отметить, что клетки помнят о своем адренергическом происхождении и в определенных условиях могут проявлять его. Так, типичные холинергические нейроны сердца сохраняют плазмалеммальную систему, ответственную за поглощение

катехоламинов, и могут синтезировать ферменты, участвующие в их синтезе.

Нервный гребень оказался удачной моделью для анализа основных эмбриональных закономерностей развития как периферической нервной системы, так и многих других тканей. Вопрос о соотношении генетической детерминированности и пластичности, связанной с внешними по отношению к клеткам воздействиям, конечно, еще далек от разрешения, но бурный прогресс в этой области естествознания позволяет надеяться, что начало следующего столетия ознаменуется выдающимися достижениями в расшифровке процесса развития организмов на Земле.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Anderson D.J.* Molecular Control of Cell Fate in the Neural Crest: The Sympathoadrenal Lineage // *Annu Rev. Neurosci.* 1993. Vol. 16. P. 129–158.

2. *Bronner-Fraser M.* Environmental Influences on Neural Crest Cell Migration // *J. Neurobiol.* 1992. Vol. 24. P. 233–247.

3. *Le Douarin N., Dupin E.* Cell Lineage Analysis in Neural Crest Ontogeny // *J. Neurobiol.* 1992. Vol. 24. P. 146–161.

4. *Levi G., Duband J.-L., Thiery J.P.* Modes of Cell Migration in the Vertebrate Embryo // *Intern. Rev. Cytol.* 1990. Vol. 123. P. 201–252.

* * *

Александр Алексеевич Сосунов, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой цитологии, гистологии и эмбриологии Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева. Область научных интересов – нейронауки: нейроморфология, нейропатология. Автор более 150 научных публикаций, трех коллективных монографий.