



## Nastavni tekst: Tangencijalna migracija kortikalnih GABAergičkih interneurona

dr. med. Ana Hladnik

prof.dr.sc Zdravko Petanjek

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

---

*“Različite skupine kortikalnih interneurona imaju različito porijeklo (medijalni, kaudalni i lateralni ganglijski brežuljak, te palijalne proliferativne zone), ali koriste i različite tangencijalno migratorne putove do svojeg udaljenog odredišta.”*

Neuroni kore ljudskog mozga rađaju se u dubini stijenke telencefalona uz šupljinu moždane komore. Nezreli postmitotički neuroni migriraju iz ventrikularne i subventrikularne zone prema suprotnom dijelu stijenke (pikalna površina) i smještaju se na svoje konačno mjesto oblikujući koru velikoga mozga. Projekcijski, glutamatergički piramidni neuroni radialno migriraju, dok GABAergički neuroni lokalnih neuronskih krugova (interneuroni) koriste putove tangencijalne migracije. Migracija neurona je veoma složen proces koji je reguliran pravilnim slijedom aktivacije velikog broja gena i na kojega mogu utjecati različiti vanjski čimbenici.

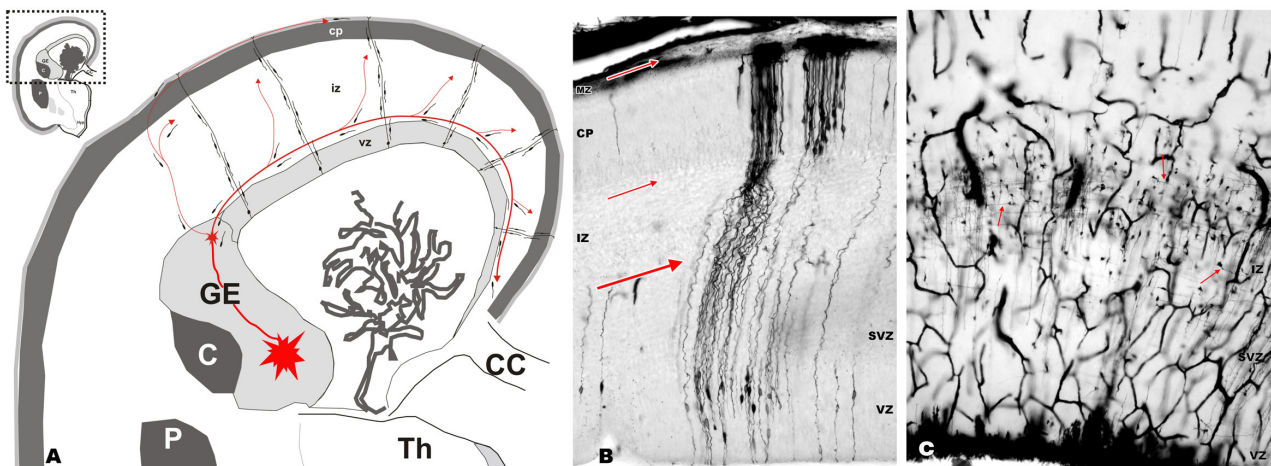
Koncept da kortikalni neuroni migriraju od mjesta podrijetla u blizini moždanih klijetki do svojeg konačnog odredišta u kori otkriven je tek prije jednog stoljeća, pažljivim promatranjem i domišljatim tumačenjem onoga što se vidjelo na rezovima embrionalnog ljudskog tkiva obojenih klasičnim histološkim metodama (Rakić 2006). Sedamdesetih godina prošloga stoljeća prof. Rakić je, elektronskomikroskopskom i 3H-TdR autoradiografskom analizom te promatrajući Golgi metodom obojene rezove ljudskog i mišjeg embrionalnog mozga, predstavio dijagram dinamičkih

staničnih događaja u cerebralnom zidu (Rakić 1971, Rakić 2006). Opisao je posebne slojeve stijenke embrionalnog i fetalnog mozga, slojeve koji su prostorni pokazatelji histogenetskih procesa: ventrikularna zona (VZ), subventrikularna zona (SVZ), intermedijalna zona (IZ), kortikalna ploča (CP), marginalna zona (MZ). Sredinom sedamdesetih godina prof. Kostović opisuje još jedan sloj, sloj pod kortikalnom pločom (SPZ) (Kostović i Mollivier 1974, za pregled literature vidi Bystron i sur. 2008, Judaš i sur. 2013). Iako se na Rakićevu crtežu opažaju i radialno i tangencijalno migrirajući neuroni, tijekom posljednja tri desetljeća u većini istraživanja naglasak je na radialnoj migraciji, migraciji okomitoj na ventrikularnu i pikalnu površinu. Klasične studije i moderne retroviralne analize su pokazale da se projekcijski glutamatergički neuroni rađaju u VZ/SVZ dorzalnog telencefalona, lokalno na mjestu neposredno ispod svog konačnog odredišta. Radikalne glija stanice, koje su poput užadi razapete od ventrikularne do pikalne površine fetalnog mozga, služe kao vodiči nezrelim, postmitotičkim neuronima koji migriraju kroz vrlo složenu tkivnu mrežu do svog konačnog odredišta u kori. Iako je postignut važan napredak u istraživanju

radijalne migracije piramidnih neurona iz dorzalnih (palijalnih) proliferativnih zona, istraživanja o migraciji iz ventralnih (subpalijalnih) proliferativnih zona nisu pobudila veće zanimanje (Rakić 2006). Tek se krajem prošlog stoljeća ukazalo da iz subpalijalnih proliferativnih zona, tzv. ganglijskog brežuljka (GE), prema kori velikog mozga paralelno s pialnom površinom migriraju brojni unipolarni, neradijalno orijentirani neuroni: nezreli GABA-ergički neuroni (Van Eden i sur 1989, DeDiego i sur 1994). Iako čine samo 20% od ukupnog broja neurona, GABA-ergički neuroni su izrazito heterogena skupina koja, pristupajući različitim dijelovima tijela i dendrita projekcijskih neurona i drugih interneurona, ima ključnu ulogu u regulaciji aktivnosti neuralne mreže (Somogyi i Klausberger 2005, Skaggs i sur 2007). Tijekom ranog fetalnog razdoblja u čovjeka i majmuna većina GABA-ergičkih neurona se stvara u području GE, odakle tangencijalno migriraju prema svojem odredištu prateći urastajuće aksoni (neurofilna migracija) i tvoreći slijedove nakupljenih migrirajućih neurona („migratory stream“). Kasnije, tijekom srednjeg fetalnog doba, osim u ventralnim proliferativnim zonama, kortikalni GABA-ergički neuroni rađaju se i u palijalnim proliferativnim zonama, ali do

svog konačnog odredišta nisu vođeni radijalnim glija stanicama (Letinić i sur 2002, Petanjek i sur. 2009). Različite skupine kortikalnih interneurona imaju različito porijeklo (medijalni, kaudalni i lateralni ganglijski brežuljak, te palijalne proliferativne zone), ali koriste i različite tangencijalno migratorne putove do svojeg udaljenog odredišta. Iako se u svim slojevima fetalnog telencefalona mogu zapaziti pojedinačni tangencijalno migrirajući neuroni, najveće nakupine tangencijalno migrirajućih neurona vidljive su na granici SVZ i IZ. Tangencijalno migrirajući neuroni su izrazito brojni i u MZ, a između 13-24. postkonceptijskog tjedna oblikuju i subpialni granularni sloj (SGL), 3-4 reda stanica debeli sloj ispod pije (Kostović i sur 2013).

S obzirom na značajno evolucijski promijenjene anatomske odnose u mozgu majmuna i čovjeka te produženo stvaranje GABA-ergičkih interneurona, njihova migracija postaje iznimno složen i osjetljiv događaj, više nego u bilo koje druge vrste. Stoga ne čudi da su razvojni poremećaji u organizaciji GABA-ergičke sinaptičke mreže prisutni kod brojnih neuroloških i psihijatrijskih bolesti, uključujući epilepsiju i shizofreniju (Kostović i sur 2007).



Slika 1. Podrijetlo i putovi migracije dviju glavnih skupina kortikalnih neurona.

(A) Shematizirani prikaz putova migracije kortikalnih neurona na frontalnom presjeku telencefalona (palijuma) ljudskog fetusa u 14. postkonceptijskom tjednu (ganglijski brežuljak (GE), talamus (Th), hipotalamus (Hyp), nucleus kaudatus (S), putamen (P) i korpus kalozum (CC)). Ekscitacijski projekcijski (piramidni) neuroni imaju bipolarnu morfologiju i migriraju okomito na površinu mozga uz radijalno usmjerena glijalna vlakna (radijalna migracija). Smjer radijalne migracije prikazan je isprekidanim linijama. Većina kortikalnih inhibicijskih GABA-ergičkih interneurona migrira tangencijalno do ciljnog područja. Unipolarni neuroni, budući interneuroni, kreću se paralelno s površinom mozga i moraju prijeći mnogo veću udaljenost nego radijalno migrirajući neuroni. Smjer tangencijalne migracije prikazan je punim linijama. (B) Mikrofotografija Golgi metodom impregniranih rezova kroz stijenku dorzalnog telencefalona u 10. postkonceptijskom tjednu. Bipolarno migrirajući, budući projekcijski neuroni najviše su impregnirani u VZ i SVZ. Primjetni su brojni izdanci radijalne glije koji se protežu od komore do meke moždane ovojnice, a u kortikalnoj ploči vidljivi su i brojni budući projekcijski piramidni neuroni na početku procesa diferencijacije. Crvene strelice pokazuju mjesta najvećih nakupina i smjer tangencijalno migrirajućih stanica. Marginalna zona (MZ). (C) Mikrofotografija Golgi metodom impregniranih rezova kroz stijenku dorzalnog telencefalona u 12. postkonceptijskom tjednu. Unipolarni, neradijalno orijentirani budući interneuroni čine tangencijalno migrirajuće nakupine u donjem dijelu intermedijalne (IZ) i gornjem dijelu subventrikularne zone (SVZ). Crvene strelice pokazuju na tangencijalno migrirajuće stanice. Modificirano prema Kostović i sur 2007.

---

Literatura:

1. Bystron I, Blakemore C, Rakic P (2008) Development of the human cerebral cortex: boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci* 9:110-122
2. DeDiego I, Smith-Fernandez A, Fairen A (1994) Cortical cells that migrate beyond area boundaries: characterization of an early neuronal population in the lower intermediate zone of prenatal rats. *Eur J Neurosci* 6: 983–997.
3. Judaš M, Sedmak G, Kostović I (2013) The significance of the subplate for evolution and developmental plasticity of the human brain. *Front Hum Neurosci* doi: 10.3389/fnhum.2013.00423
4. Kostović I, Molliver ME (1974) A new interpretation of the laminar development of cerebral cortex: synaptogenesis in different layers of neopallium in the human fetus. *Anat Rec* 178: 395
5. Kostović I, Jovanov-Milošević N, Petanjek Z (2007) Neuronal migration and cortical migratory disorders. *Paediatr Croat* 51: 179–190
6. Kostović I, Judaš M, Petanjek Z (2013) Pregled morfogeneze i histogeneze krajnjeg mozga (telencefalona) u svjetlu novijih spoznaja o čovjeku specifičnim razvojnim mehanizmima. u Salihagić-Kadić A, Mejaški-Bošnjak V (Urednici), *Neurofiziologija fetusa i novorođenčeta, fetalno ponašanje* (1. izdanje, pp: 5-18), Zagreb, Hrvatska, Medicinska naklada
7. Letinić K, Zoncu R, Rakić P (2002) Origin of GABAergic neurons in the human neocortex. *Nature* 417: 645–649
8. Petanjek Z, Kostović I, Esclapez M (2009) Primate-specific origins and migration of cortical GABAergic neurons. *Front Neuroanat* doi: 10.3389/neuro.05.026.2009
9. Rakić P (1971) Guidance of neurons migration to the fetal monkey neocortex. *Brain Res* 33: 471-476
10. Rakić P (2006) A century of progress in corticoneurogenesis: from silver impregnation to genetic engineering. *Cereb Cortex* 16(Suppl. 1): i3–i17
11. Skaggs WE, McNaughton BL, Permenter M, Archibeque M, Vogt J, Amaral DG, Barnes CA (2007) EEG sharp waves and sparse ensemble unit activity in the macaque hippocampus. *J Neurophysiol* 98: 898–910
12. Somogyi P, Klausberger T (2005) Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol* 562: 9–26
13. Van Eden CG, Mrzljak L, Voorn P, Uylings HB (1989) Prenatal development of GABA-ergic neurons in the neocortex of the rat. *J Comp Neurol* 289: 213–227