

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОМАТОСЕНСОРНЫХ КАРТ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. Митрухина^{1,2}, М. Минлебаев^{1,2}, Р. Хазипов^{1,2}

¹ Средиземноморский институт нейробиологии INSERM U901 – INMED, Марсель, Франция

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Genetic and epigenetic mechanisms of sensory maps development

O. Mitrukina^{1,2}, M. Minlebaev^{1,2}, R. Khazipov^{1,2}

¹ Mediterranean Institute of Neurobiology INSERM U901 – INMED, Marseille, France

² Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Центральным вопросом нейробиологии развития является вопрос о том, каким образом в процессе онтогенеза миллиарды нейронов устанавливают специфические синаптические связи друг с другом с тем, чтобы в результате сформировать наш мыслящий мозг, и какую роль в этом процессе играют гены и активность. Существует две основные теоретические модели роли генов и активности во время развития. Модель «*tabula rasa*» предполагает, что не существует никакого исходного порядка в синаптических связях. При этом изначально связи формируются в избыточном количестве, и упорядочивание нейрональной сети обусловлено конкуренцией между пресинаптическими нейронами за клетки-мишени. Альтернативная модель «генетической предопределенности» предполагает, что изначально нейрональные связи устанавливаются строго упорядоченным образом, с помощью специальных сигнальных молекул, обеспечивающих прорастание аксонов в строго заданные участки нервной системы и формирование специфических контактов с клетками-мишенями. Интересно, что обе эти модели имеют существенную экспериментальную доказательную базу. В настоящем обзоре приводится описание генетических и эпигенетических механизмов развития сенсорных карт на модели баррел кортекса и приводится доказательство того, что в развитии этой системы работают оба механизма: в то время как генетические механизмы обеспечивают приблизительную субколлончатую топографию соматосенсорной карты в ее изначальной конфигурации, дальнейшая, более тонкая структурная организация карты в виде колонок происходит в результате конкурентной борьбы между соседними сенсорными входами (вибриссами) за кортикальные территории.

Ключевые слова: развитие, нейрон, таламус, кортекс, ионные каналы, глутамат.

Введение

В процессе развития миллиарды нейронов устанавливают специфические синаптические контакты друг с другом с тем, чтобы в результате сформировать наш высокоорганизованный думающий мозг. В то время как основная схема синаптических соединений между нейронами в определенной мере закодирована в наших генах, активность играет не менее важную роль в формировании нейрональных сетей. Однако, до сих пор остается не до конца решенным вопрос о том, какую роль в развитии играют гены, а какую — нейрональная активность. Исследования по развитию различных нейрональных сетей выявили существование так называемых критических периодов развития — как правило, самых ранних, этапов развития, во время которых активность, обеспечиваемая либо спонтанной активностью, либо сенсорными входами из внешнего мира, играет особенно важную роль в развитии. Целью настоящего обзора является описание того, каким образом происходит развитие соматосенсорной системы во время крити-

One of the central questions of neurobiology is to understand how during development billions of neurons establish synaptic connections, and what are the roles of genes and activity in the formation of specific neuronal circuits. There are two main theoretical models to describe this developmental process. The model of “*tabula rasa*” implies that initially there is no order in synaptic connections, and that their initial exuberant number undergoes pruning through the competition of neurons for their targets. Alternative model assumes that development of synaptic connections is strictly determined by genes, through signaling molecules that predefine highly ordered connectivity, and that the activity only plays confirmative roles. In the present review, we describe genetic and epigenetic factors involved in the development of sensory maps in barrel cortex and provide evidence that both mechanisms operate in the development of this system. While genetic mechanisms provide course topography of somatosensory map at subcolumnar precision level in its initial state, sensory-driven activity patterns, which are expressed in barrel cortex during the critical developmental period support competition between sensory inputs (neighbor whiskers) for the cortical territories to achieve columnar level of precision in somatosensory map by the end of the critical period.

Key words: development, neurons, thalamus, cortex, ion channels, glutamate.

ческого периода, который у грызунов приходится на первую неделю после рождения, и когда происходит формирование соматотопических карт в коре головного мозга.

Система «вибрисса – баррел» грызунов в качестве модели для изучения развития соматосенсорной системы

Баррел кортекс — это часть соматосенсорного кортекса, получающая сенсорные входы от вибрисс на морде животного [1–3]. Кора состоит из 6 слоев, при этом четвертый слой является основным, получающим вход из лемнискального отдела таламуса. Если сделать тангенсальный срез через IV слой, можно увидеть характерный рисунок бочковидных структур — баррелов, при этом каждому висцеру соответствует один баррел (рис. 1). Каждый баррел состоит из морфологически и функционально связанной группы нейронов, которые вертикально распределены вдоль границ слоев, в т.н. кортикальной колонке. Кортикальные колонки — фундаментальный

элемент кортикальной структуры. Четко организованный баррел кортекс является удобной системой для изучения обработки сенсорной информации в пределах кортикальной колонки.

Использование баррел кортекса грызунов в качестве модели для изучения сетевых нейрональных механизмов, лежащих в основе структурной организации, пластичности и развития нейрокортикальной колонки, предоставляет целый ряд уникальных преимуществ. Во-первых, кортикальную колонку в баррел кортексе легко идентифицировать *in vivo* и в неокрашенных срезах мозга *in vitro*. Во-вторых, сенсорную периферию можно подвергать различным манипуляциям, а подрезанные усы могут отрасти. В-третьих, отдельные типы нейрональных клеток, расположенные в выбранном слое коры четко различимой кортикальной колонки баррел кортекса мыши, можно подвергать генетическим манипуляциям по специфическим генам.

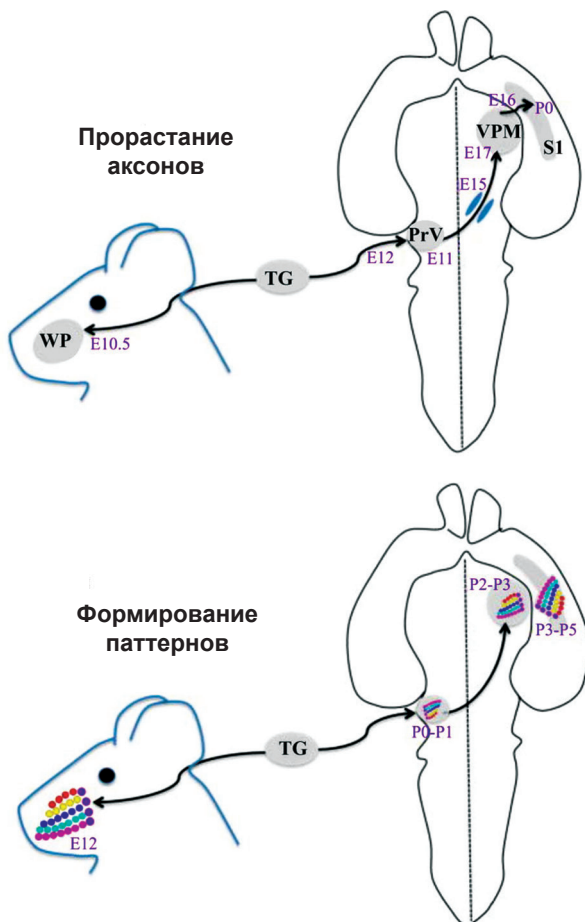


Рис. 1. Схема прорастания афферентов вдоль пути «вибрисса-баррел», а также появления аксональных и клеточных паттернов (по Erzurumlu & Gaspar, 2012, с изм.): WP – висцерный ганглий, TG – ганглий тройничного нерва, PrV – основное чувствительное ядро тройничного нерва, VPM – вентро-постерио-медиальное ядро таламуса, S1 – первичная соматосенсорная кора, ION – инфраорбитальный нерв (верхнечелюстная ветвь тройничного нерва)

Анатомическое развитие баррел кортекса в течение первой постнатальной недели.

В течение первой постнатальной недели баррел кортекс претерпевает быстрое развитие [3, 4] (см. рис. 1). В момент рождения сформированы V и VI слои, в возрасте P3 (P0 – день рождения) четко различим IV слой, а на P4 появляются II и III слои. Миграция клеток внутри коры у крыс завершается к концу первой постнатальной недели. ТКА изначально прорастают через вентральный таламус, затем поворачивают латерально и пересекают границу между промежуточным и конечным мозгом (DTB). К возрасту E16 таламокортикальные аксоны пересекают паллиально-субпаллиальную (мантийно-субмантийную) границу (PSPB) и достигают коры, где тангенциально разрастаются в промежуточной зоне (IZ). В это время начинается разделение коры на слои, кортикальная пластинка (CP) расслаивается на маргинальную зону (MZ) и субпластинку (SP). Между E18 и P2 боковые отростки таламокортикальных аксонов прорастают в более поверхностные районы коры сначала взаимодействуя с SP, а затем прорастая в IV слой. В этот период радиальная миграция нейронов заполняет кору, формируя гранулярный и супрагранулярные слои. К возрасту P8 ТКА фактически представляют зрелые образования: отростки формируются в VI слое, но основная часть синаптических контактов находится в IV слое.

Мишень прорастающих таламических афферентов у крыс также меняется в течение первой постнатальной недели. В день рождения (P0) таламокортикальные аксоны разрастаются радиально внутри VI и V слоев, а некоторые аксоны достигают кортикальной пластинки (КП). На протяжении следующих нескольких дней внутри КП появляется еще больше отростков аксонов. К P7 отдельные аксоны перекрываются внутри бочонковидных кластеров. Таламические афференты представляют соматотопические паттерны уже к концу первых суток после рождения (P0-1), что позволяет предположить, что таламические афференты, достигая коры, изначально несут в себе информацию о соматотопических паттернах.

Факторы, определяющие развитие и специализацию карт в соматосенсорной системе

Висцер-специфичные паттерны сперва появляются у разветвлений отростков ТКА, а затем уже у всех остальных элементов. В первые три дня после рождения. Раннее образование паттернов ТКА зависит от сенсорной периферии, что было продемонстрировано на перинатальных грызунах в экспериментах с депривацией (рис. 2). Более того, у мышей, имеющих избыточное количество вибрисс на морде, в соматосенсорной коре образовывались дополнительные баррелы. Эти и другие доказательства, такие как, например, перенаправление зрительных путей в слуховую или в соматосенсорную кору, свидетельствуют в пользу того, что спецификация участков неокортекса определяется прорастающими в кору таламическими афферентами. Еще одним примером периферического контроля образования центральных паттернов служат недавние исследования, проведенные на *EphA4*-нокаутированных мышах: у них не вырабатываются эфрины, которые в норме экспрессируются по градиенту вдоль развивающего-

ся висцерпада, и как следствие, отсутствует часть вентропостериальных фолликулов; при этом соответствующие баррелы в каудальной части рядов D и E также не развиваются, как и соответствующие подкорковые паттерны.

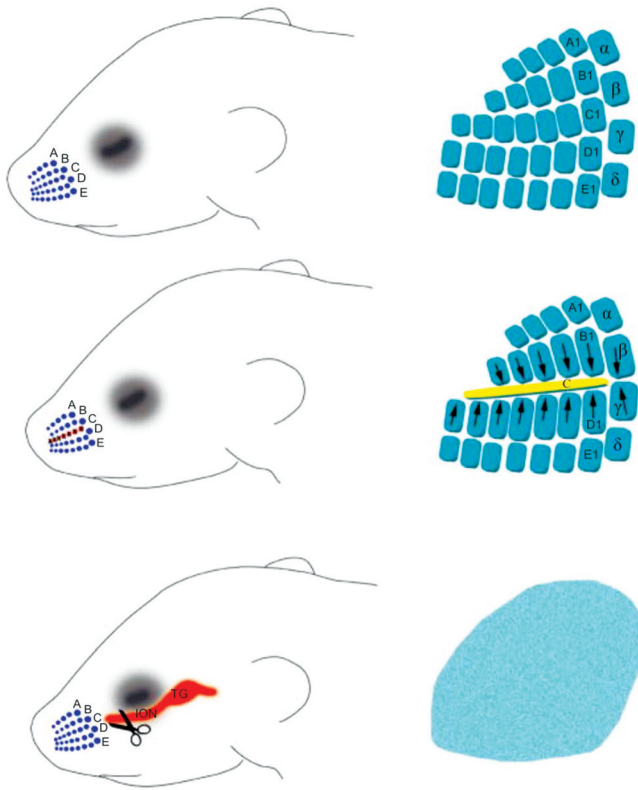


Рис. 2. Схема структурной пластичности в баррел кортексе во время критического периода по *Erzurumlu & Gaspar, 2012, с изм.*: верхний ряд – нормальное развитие баррел кортекса, средний ряд – после прижигания фолликулов ряда C; нижний ряд – после перерезки инфраорбитального нерва (ION) во время критического периода анатомической пластичности (до возраста P3). TG – ганглий тройничного нерва

Спецификация кортикальных карт также генетически запрограммирована внутри самого неокортекса: разнообразные исследования развивающейся новой коры с генетическими манипуляциями и выявлением молекулярных профилей указывают на наличие сложного взаимодействия различных морфогенетических и транскрипционных факторов, влияющих на локализацию, ориентацию и размеры кортикальных карт. Например, в нейронах IV слоя соматосенсорной коры специфично экспрессируется β -галактозидаза, причем экспрессия кодирующего ее гена *H-2Z1* не требует сенсорной информации с периферии. Также в коре экспрессируются различные сигнальные молекулы (фактор роста фибробластов 8, морфогенетические костные белки, соник-хэджхок и др.), которые определяют топологические координаты коры и положение будущих территорий чувствительных и двигательных таламокортикальных проекций. Например, фактор роста фибробластов 8 в норме экспрессируется в передней комиссуральной пластинке, если же при помощи электропорации *in utero* ввести этот ген в заднюю кору, то это приводит к развитию

зеркально отображенных, частично дублированных карт баррел кортекса.

В то время как кортикальные территории предопределяются прорастающими ТКА и сопровождающими их молекулами, главную роль в образовании паттернов сенсорных карт в коре играет нейрональная активность. Сообщение между ТКА и их постсинаптическими паттернами осуществляется через глутаматергическую нейрональную передачу, регулируется моноaminaми (такими, как серотонин, или 5-НТ), а также подвергается ГАМКергическому тормозному влиянию локальных нейрональных сетей. Различные виды манипуляций с сенсорной периферией во время критического периода развития приводят к пластическим изменениям в размере и паттернах пресинаптических и постсинаптических элементов баррел кортекса (рис. 2).

В ранних исследованиях фармакологическое блокирование потенциалов действия или НМДА-рецепторов в неокортексе или в ИОН не выявило эффектов на образовании кортикальных паттернов. Однако, эксперименты с фармакологической блокадой показали существенные изменения в чувствительности нейронов баррелов к стимуляции единичных висцеров и функциональной организации кортикальных колонок [5], а также в морфологической целостности баррелов [6]. Генетические исследования на мышах с потерей функций НМДА-рецепторов, метаболитных глутаматных рецепторов и измененным уровнем 5-НТ (серотонина) в коре выявили, что это приводит к образованию дефектных фенотипов баррел кортекса. Селективная потеря гена *NR1* в возбуждающих кортикальных нейронах генетически блокирует НМДА-рецепторы в неокортексе [7, 8]. У этих мутантов (*CxNR1-KO*) подкорковые висцер-связанные паттерны не отличаются от мышей дикого типа, но баррелы как клеточные агрегаты отсутствуют, пропадает направленность дендритного дерева шипиковых звездчатых клеток в IV слое, а отростки ТКА формируют избыточно разветвленные деревья с рудиментарным висцер паттерном. Сходные изменения наблюдаются у мышей с дефектами других компонентов глутаматергического пути, таких как метаболитный глутаматный рецептор 5 (*Mglu5*) и фосфолипаза C- β (*PC- β 1*).

Увеличение концентрации кортикального 5-НТ также влияет на развитие баррелов ([9, 10] (обзор [11])). Образование баррел кортекса у крыс замедляется при фармакологической блокаде 5-НТ в коре нейротоксином *p*-хлороамфетамином, еще более заметный эффект был достигнут в экспериментах на мышах, у которых отключали ген *MAOA*, что привело к увеличению уровня 5-НТ в 7–9 раз. У *Maoa*-нокаутированных мышей полностью блокировалась сегрегация терминалей ТКА и формирования баррелов не происходило, хотя при этом висцер паттерны в стволе мозга и таламусе развивались нормально. Роль 5-НТ в развитии баррелов до сих пор не ясна. Электрофизиологические исследования указывают на тормозной пресинаптический эффект 5-НТ в ТКА. Однако, фармакологическое или генетическое снижение уровня 5-НТ не оказывает большого влияния на формирование баррелов и приводит лишь к задержке их развития на несколько дней, что может быть связано с замедлением роста и не отражается на длительности критического периода пластичности.

Таламус-специфическое удаление *RIM1* и *RIM2* (локализуются в активных зонах пресинапса и

контролируют экзоцитоз синаптических везикул) снижало эффективность нервной передачи, но не влияло на образование вискер-специфичного паттерна ТКА, хотя размер кластеров уменьшался [12]. С другой стороны, таламус-специфичное удаление RIM приводило к развитию безбаррельного фенотипа с измененной дендритной ориентацией нейронов IV слоя.

Таким образом, в таламокортикальном синапсе в формирование баррелов вовлечены как пресинаптические, так и постсинаптические механизмы. Структурные и функциональные дефекты баррелов зачастую являются результатом дефективных паттернов ТКА [13]. Стоит отметить, что не было обнаружено ни одной мутации, когда у мышей были бы нормально развиты баррелы при отсутствии сформированных паттернов ТКА.

Критический период и пластичность в вискер – баррел системе

Ранний сенсорный опыт формирует морфологическую и функциональную организацию развивающихся нейронных сетей мозга. Начиная с классических экспериментов Хьюбела и Визела, хорошо известно, что закрытие одного глаза в раннем возрасте приводит к необратимой потере остроты зрения депривированного глаза. Этот период пластичности известен как критический период зрительного доминирования. Понятие «критический период» обозначает промежуток времени, в течение которого для нормального развития необходимо наличие специфических внешних или внутренних условий, тогда как отсутствие таких условий приводит к необратимым изменениям в организме. Концепцию критического периода стали применять и по отношению к соматосенсорному пути от вискера к баррелу. Однако существуют значительные различия между развитием и организацией этих двух сенсорных систем, различаются и подходы к сенсорной депривации. Окклюзия глаза посредством сшивания век блокирует естественную зрительную стимуляцию без какого-либо повреждения сетчатки или зрительных путей, в то время как лизирование фолликула уса или перерезание инфраорбитального нерва физически повреждает сенсорный аппарат. Таким образом, так называемая «пластичность», выражающаяся в отклоняющейся от нормы организации тригеминального пути или баррел кортекса, есть по сути отражение уязвимости развивающейся системы по отношению к повреждению во время образования связей, нежели критическая природа сенсорного опыта. Изначально термин «критический период» использовался для описания структурных изменений вдоль тригеминального пути после повреждений вибрисс у новорожденных животных. Сейчас термин «пластичность во время критического периода» широко применяется при описании структурных, функциональных и поведенческих изменений, наблюдаемых после повреждения сенсорной периферии или подрезании усов при рождении.

В соматосенсорной коре новорожденных крыс карта представительства тела формируется в первую неделю после рождения которая также считается критическим периодом развития соматосенсорных карт. Классическим примером изучения структурной пластичности соматосенсорной системы во время критического периода служит работа Х. Луса и

Т. Вулси 1973 г. [14]: авторы прижигали фолликулы усов ряда С непосредственно после рождения крысят, в результате соответствующий ряд баррелов в коре сжимался и его территорию захватывали баррелы соседних рядов D и E (см. рис. 2). Эти изменения прослеживаются также в других исследованиях на крысах и мышах на уровне терминалей ТКА, клеток IV слоя коры и их дендритной ориентации ориентации. Если перерезать инфраорбитальный нерв и таким образом полностью депривировать вискерпад, то баррелы в коре не развиваются вовсе, а ТКА не образуют вискер-специфичных паттернов (см. рис. 2). В отличие от физического повреждения фолликулов вибрисс или ИОН, простое подрезание или выщипывание вибрисс у новорожденных не оказывает влияния на морфологическом уровне, но имеет другие последствия: снижение уровня сложности дендритных и шипиковых отростков нейронов в баррелах и последующее обеднение поведенческого репертуара у животных. Например, К. Фокс в 1992 г. [15] проводил исследования, в которых у крысят с самого рождения оставляли только один чувствительный усик D1, а другие регулярно выщипывали до возраста P30-P90, когда проводилась регистрация активности. Гистология с окрашиванием цитохромоксидазой не выявила отклонений в форме баррелов, однако электрофизиологическая регистрация активности нейронов IV слоя коры показала, что у депривированных в возрасте P0 животных стимуляция D1 вызывала ответы с короткой задержкой не только внутри соответствующего баррела, но и в соседних баррелах, что в норме не встречается. При этом стимуляция отросших депривированных усов также вызывала ответы с короткой задержкой в соответствующих баррелах.

Функциональное развитие соматосенсорных карт в баррел кортексе новорожденных крысят

Развитие функциональных соматосенсорных карт в баррел кортексе исследовалось в двух работах *in vivo* с использованием электрофизиологических методов и имаджингом нейрональной активности с помощью потенциал-чувствительных зондов [16, 17]. Для регистрации ответов при стимуляции одного уса (OU) использовались многоплечевые многоканальные электроды с расстоянием 200 мкм между плечами. Было обнаружено, что у крысят в возрасте P0-1 МНА, вызванная стимуляцией одного уса, наблюдалась в множестве участков баррел кортекса (рис. 3А), и сегрегация кортикальных ответов на стимуляцию соседних вибрисс происходила в течение периода P2-7 (рис. 3Б) [17]. Таким образом, в раннем постнатальном периоде входы от отдельных вискеров представляют собой широкие кортикальные проекционные поля. Более того, было также показано, что сходные профили развития характерны как для проекционных, так и для рецептивных полей.

Синаптические механизмы, лежащие в основе генерации диффузных ответов в ранний критический период, исследовали у новорожденных крыс с помощью *whole-cell* регистрации кортикальных нейронов в плотной кортикальной пластинке. В возрасте P0-1 стимуляция основной вибриссы вызывала всплески полисинаптических глутаматергических возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ), а стимуляция соседних усов выявила широкие рецептивные поля (рис. 4 А). У более взрослых животных (P4-7) на-

блюдалось увеличение амплитуды и заряда, переносимого во время ВПСТ со значительной сегрегацией ответов в пользу основной вибриссы (рис. 4 А, Б). Таким образом, для синаптических рецептивных полей единичного кортикального нейрона также характерен переход от диффузного состояния на P0-1,

характеризующегося возбуждающими синаптически-ми ответами одного нейрона на стимуляцию разных усов, к состоянию сегрегации, характеризующемуся преобладанием ответов, вызванных стимуляцией ОУ, перед ответами, вызванными стимуляцией соседних усов (СУ).

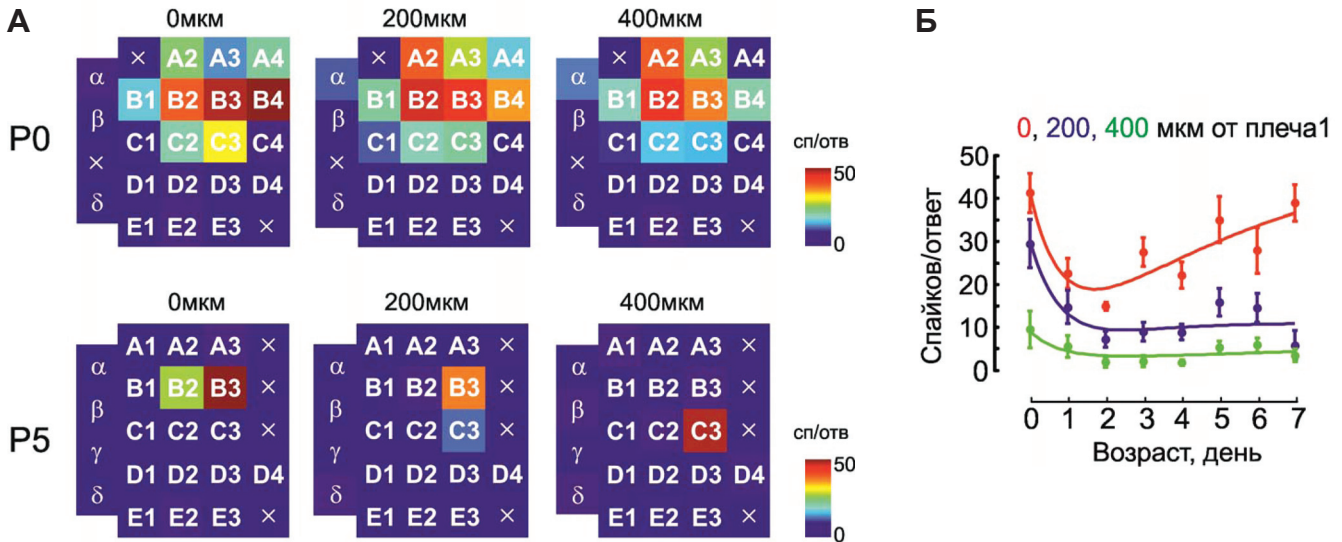


Рис. 3. Развитие функциональной топографической соматосенсорной карты в баррел кортексе крысы (по Mitrukhnina et al., 2015, с изм.): А — рецептивные поля усов у крысят в возрасте P0 и P5 на трех участках кортикальной пластинки (P0) или гранулярного слоя баррел кортекса (P5) (на трех плечах многоканального электрода с расстоянием между плечами в 200 мкм). Цветовая матрица построена на основе анализа плотности множественной нейрональной активности (МНА), зарегистрированной на разных плечах многоканального внеклеточного электрода при стимуляции отдельных усов. Крестиками отмечены ячейки усов, не подвергавшихся тестированию. Б — возрастная зависимость МНА на стимуляцию одного уса в основном и соседних участках баррел кортекса (данные представлены с использованием функции экспоненциального спада)

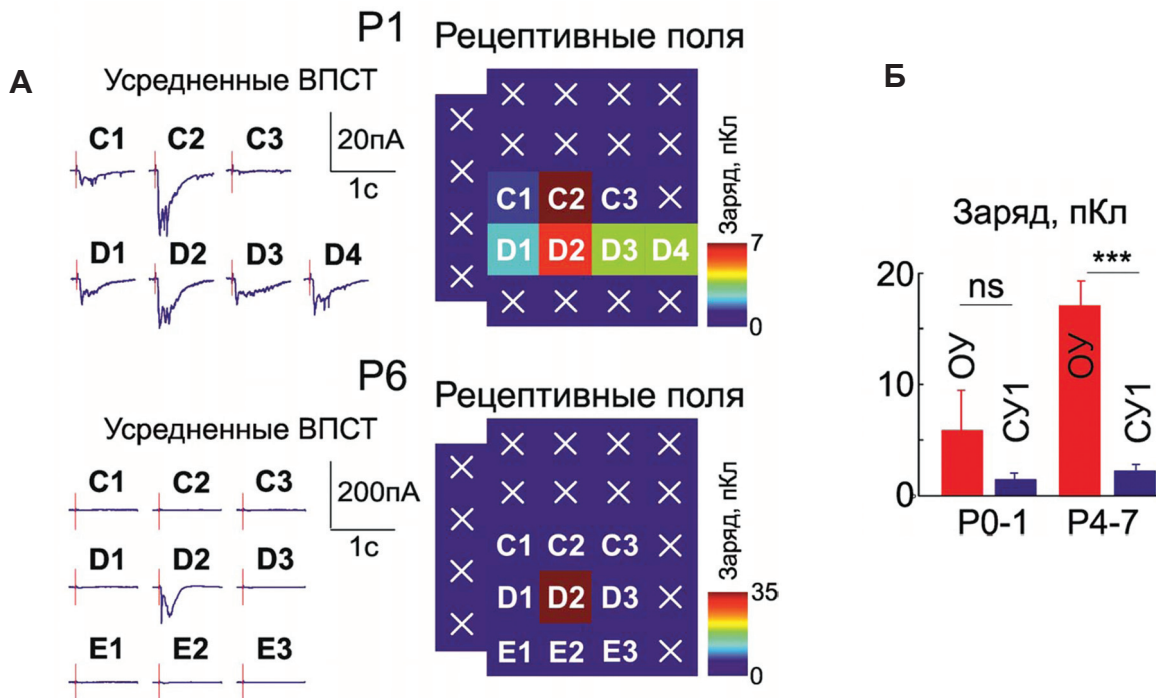


Рис. 4. Рецептивные поля синаптических ответов нейронов баррел кортексе: А — усредненные вызванные возбуждающие постсинаптические токи (ВПСТ), зарегистрированные методом whole-cell регистрации электрической активности нейронов кортикальной пластинки или гранулярного слоя баррел кортекса (потенциал фиксации -70 мВ), и соответствующие им цветовые матрицы рецептивных полей у крысят в возрасте P1 и P6. Б- усредненные значения ВПСТ, вызванных стимуляцией ОУ и СУ1 для двух возрастных групп крысят: P0-1 (n = 6 клеток) and P4-7 (n = 13 клеток)

Эти результаты поддерживают гипотезу о том, что развитие сенсорной карты проходит этап первоначального формирования базовой прото-карты посредством генетически predetermined механизмов, с последующей настройкой, регулируемой нейрональной активностью. В прото-карте новорожденных присутствует определенный уровень точности кортикальной локализации сенсорного сигнала: стимуляция одного уса вызывает максимальный ответ в пределах ожидаемой области баррел кортекса, а стимуляция СУ первого и второго порядка (по удаленности от ОУ) вызывает соответственно градуально снижающийся ответ. Соматотопическая организация активности при рождении также была показана в работе Янга и его коллег при комбинировании методов окрашивания регистрируемых областей мозга потенциал-чувствительными красителями и внеклеточной регистрации нейрональной активности. Авторы в своей работе сделали заключение, что протомат у крысят уже при рождении имеет довольно точную локализацию сенсорных ответов, хотя уровень точности не оценивался [16].

Заключение

В совокупности, описанные выше результаты исследований позволяют предложить следующую модель развития карты представительства усов в

соматосенсорной коре: баррелы развиваются как не по модели «*tabula rasa*», так и не по модели полной генетической преддетерминированности. В действительности, в развитии соматосенсорных карт принимают участие как генетические, так и эпигенетические механизмы. Генетические механизмы обеспечивают формирование соматосенсорных карт в их изначальной конфигурации со сравнительно малым уровнем топографичности на субколонтчатом уровне. Дальнейшая более тонкая структурная организация карт в виде колонок происходит в первые 2–3 дня после рождения, и этот процесс характеризуется конкурентными взаимоотношениями между соседними сенсорными входами (вибриссами) за кортикальные территории. Перебивающиеся между собой ответы, вызываемые в коре стимуляцией соседних усов, по всей видимости, являются инструментом в такого рода физиологической настройке.

Благодарности

Работа поддержана грантом Правительства РФ ведущим ученым №11.G34.31.0075., Министерством образования и науки РФ, и программой конкурентного развития Казанского федерального университета.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Woolsey T.A., Van der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.* 1970; 17: 205-42.
2. Petersen C.C. The functional organization of the barrel cortex. *Neuron.* 2007; 56: 339-55.
3. Erzurumlu R.S., Gaspar P. Development and critical period plasticity of the barrel cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2012; 35: 1540-53.
4. Price D.J., Kennedy H., Dehay C. et al. The development of cortical connections. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23: 910-20.
5. Fox K., Schlaggar B.L., Glazewski S., O'Leary D.D. Glutamate receptor blockade at cortical synapses disrupts development of thalamocortical and columnar organization in somatosensory cortex. *PNAS USA* 1996; 93: 5584-9.
6. Mitrovic N., Mohajeri H., Schachner M. Effects of NMDA receptor blockade in the developing rat somatosensory cortex on the expression of the glia-derived extracellular matrix glycoprotein tenascin-C. *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 1793-802.
7. Iwasato T., Datwani A., Wolf A.M. et al. Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. *Nature* 2000; 406: 726-31.
8. Lee L.J., Iwasato T., Itohara S., Erzurumlu R.S. Exuberant thalamocortical axon arborization in cortex-specific NMDAR1 knockout mice. *J. Comparative Neurol.* 2005; 485: 280-92.
9. Cases O., Vitalis T., Seif I. et al. Lack of Barrels in the Somatosensory Cortex of Monoamine Oxidase A-Deficient Mice: Role

of a Serotonin Excess during the Critical Period. *Neuron* 1996; 16: 297-307.

10. Toda T., Homma D., Tokuoka H. et al. Birth regulates the initiation of sensory map formation through serotonin signaling. *Dev. Cell.* 2013; 27: 32-46.

11. van Kleef E.S., Gaspar P., Bonnin A. Insights into the complex influence of 5-HT signaling on thalamocortical axonal system development. *Eur. J. Neurosci.* 2012; 35: 1563-72.

12. Narboux-Neme N., Evrard A., Ferezou I. et al. Neurotransmitter Release at the Thalamocortical Synapse Instructs Barrel Formation But Not Axon Patterning in the Somatosensory Cortex. *J. Neurosci.* 2012; 32: 6183-96.

13. Wu C.S., Ballester Rosado C.J., Lu, H.C. What can we get from 'barrels': the rodent barrel cortex as a model for studying the establishment of neural circuits. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 34: 1663-76.

14. Van der Loos H., Woolsey T.A. Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs. *Science* 1973; 179: 395-8.

15. Fox K. A Critical Period for Experience-Dependent Synaptic Plasticity in Rat Barrel Cortex. *J. Neurosci.* 1992; 12: 1826-38.

16. Yang J.W., An S., Sun J.J. et al. Thalamic Network Oscillations Synchronize Ontogenetic Columns in the Newborn Rat Barrel Cortex. *Cereb. Cortex.* 2013; 23: 1299-316.

17. Mitrukhnina O., Suchkov D., Khazipov R., Minlebaev M. Imprecise Whisker Map in the Neonatal Rat Barrel Cortex. *Cereb. Cortex.* 2015; 25: 3458-67.

Поступила: