

# Krzywo, prosto, byle ostro – wzrost i naprowadzanie aksonów wzgórzowo-korowych

## STRESZCZENIE

Wzgorze, główna część międzymózgowia, jest węzłem integrującym informacje zmysłowe, motoryczne i o stanie emocjonalnym. Jako część neuronalnych pętli wzgórzowo-korowych zaangażowane jest w odbiór i analizę bodźców, regulację uwagi i poziomu świadomości oraz wybór reakcji behawioralnej. Rozwój aksonów wzgórzowo-korowych jest krytyczny dla pracy całego mózgu, a ich zaburzenia są jedną z możliwych przyczyn występowania zaburzeń psychicznych u ludzi. Proces topograficznego nakierowywania aksonów wzgorza do kory podlega regulacji przez cząsteczki sygnałowe obecne na drodze rosnących wypustek. W poniższym artykule na przykładzie myszy przybliżymy mechanizmy molekularne odpowiedzialne za wzrost i naprowadzanie aksonów wzgórzowo-korowych w czasie embriogenezy oraz odtworzymy ten proces od momentu wyrastania pierwszych aksonów ze wzgorza do ich wrastania w odpowiednie rejony kory mózgu.

## WSTĘP

Ewolucja poruszających się organizmów wielokomórkowych ściśle wiąże się z rozwojem centralnego systemu zbierającego informacje zmysłowe i koordynującego ruchy. Wraz ze wzrostem złożoności układu nerwowego rosną możliwości procesowania i integracji informacji, pojawiają się coraz bardziej różnorodne emocje oraz zachodzą coraz bardziej zaawansowane procesy poznawcze. Przekłada się to na szerszy repertuar i większą elastyczność reakcji behawioralnych.

U zwierząt kręgowych centralny układ nerwowy tworzą rdzeń kręgowy i mózg, powstające w czasie ontogenezy z prostej cewki nerwowej. Dojrzały mózg dzieli się na odgraniczone anatomicznie struktury oraz cytoarchitektonicznie wyróżnialne warstwy i jądra. Tym strukturom przypisuje się różne funkcje: kora mózgu to rozumowanie, ciało migdałowate to emocje, jądra podstawy to motywacja, wzgorze to przesyłanie informacji zmysłowych do kory mózgu, hipokamp to pamięć, itd. Nie jest to najlepsze ujęcie, ponieważ na przetwarzanie i ocenę dochodzących informacji oraz wywołanie reakcji behawioralnej składa się połączona praca różnych struktur. Ważne jest więc „uzwojenie” mózgu. Jednostką funkcjonalną mózgu nie jest pojedyncza struktura, ale pętli neuronalne pomiędzy strukturami.

Fizyczną podstawą pętli neuronalnych są połączenia aksonalne, często między niesąsiadującymi obszarami mózgu. Trakty uporządkowanych włókien nerwowych rozwijają się w czasie embriogenezy. Takie uporządkowanie wymaga ścisłego naprowadzania aksonów w czasie ich wzrostu. W niniejszej pracy przedstawimy mechanizmy molekularne regulujące ten proces na przykładzie rozwoju połączeń pomiędzy wzgórzem a korą mózgu. Omówimy także znaczenie tych połączeń w analizie i integracji informacji zmysłowej oraz funkcjach wykonawczych mózgu.

W ostatnich latach wzgorze budzi coraz większe zainteresowanie, ponieważ dysfunkcje jego połączeń zaobserwowano w przebiegu wielu chorób psychicznych, a terapie oparte na głębokiej stymulacji wzgorza są nadzieją dla osób cierpiących na zaburzenia lekooporne, do czego wrócimy na koniec.

## PĘTLE WZGÓRZOWO-KOROWE JAKO PRZYKŁAD FUNKCJONALNEGO UKŁADU MÓZGU

Wzgorze jest silnie konserwowaną ewolucyjnie częścią mózgu kręgowców [1], zlokalizowaną w centralnej części mózgowia (Ryc. 1). Wzgorze dzieli się na kilkadziesiąt jąder (komórkowych skupisk), odróżniających się od siebie m.in. wielkością i gęstością upakowania komórek oraz wzorem ekspresji markerów genetycznych [2-4]. U owodniowców wszystkie jądra wzgorza wysyłają projekcje do kory mózgu: każde jądro do ściśle określonego obszaru funkcjonalne-

mgr Marcin Andrzej Lipiec,<sup>1,2,✉</sup>

dr hab. Marta Barbara Wiśniewska<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Neurobiologii Molekularnej, Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, tel. +(48) 22 554-36-90  
<sup>2</sup>Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa

✉ autor korespondencyjny: m.lipiec@cent.uw.edu.pl

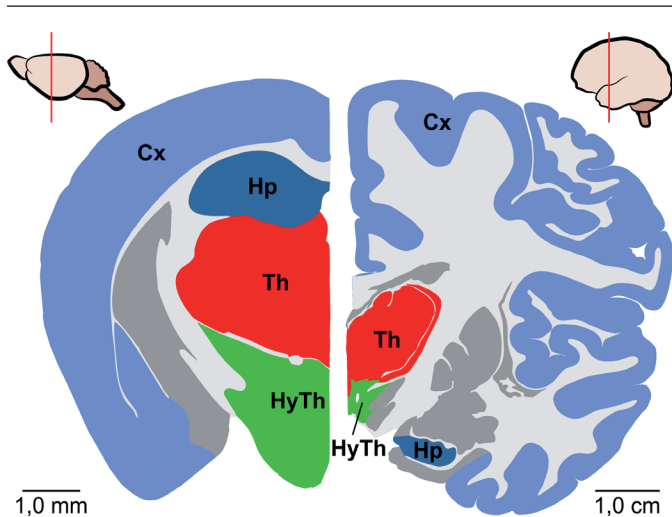
✉ autor korespondencyjny: m.wisniewska@cent.uw.edu.pl

[https://doi.org/10.18388/pb.2019\\_248](https://doi.org/10.18388/pb.2019_248)

**Słowa kluczowe:** neurobiologia, wzgorze, aksony wzgórzowo-korowe, wzrost i naprowadzanie aksonu, białka adhezji komórkowej, cząsteczki sygnałowe

**Wykaz stosowanych skrótów:** CAMs – białka adhezji komórkowej (z ang. *cell adhesion molecules*); Cx – kora mózgu (łac. *cortex*); EGL – wyniosłość boczna (łac. *eminentia ganglionaris lateralis*); EGM – wyniosłość środkowa (łac. *eminentia ganglionaris medialis*); HyTh – podwzgorze (łac. *hypothalamus*); PTh – przedwzgorze (łac. *prethalamus*); TCAs – aksony wzgórzowo-korowe (z ang. *thalamocortical axons*); Th – wzgorze (łac. *thalamus*); VTel – brzuszne kresomózgowie (łac. *area ventralis telencephali*)

**Podziękowania:** Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2016/23/N/NZ3/02930 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.



**Rycina 1.** Przekroje półkul mózgu myszy (strona lewa) i człowieka (strona prawa). Rzut koronalny – płaszczyzna i przybliżone miejsca cięcia zaznaczone czerwoną linią na schematach mózgow w górnej części figury. Cx – kora mózgu; Hp – hipokamp; Th – wzgórze; HyTh – podwzgórze. Rysunek wykonany na podstawie atlasu mózgu myszy i człowieka dostępnych w Allen Brain Atlas [59].

go kory. Nie ma obszaru kory, który nie byłby unerwiony przez aksony neuronów wzgórza i odwrotnie, wszystkie jądra wzgórza otrzymują korową impulsację modulującą [5].

Najlepiej poznaną funkcją wzgórza jest przekazywanie do kory bodźców zmysłowych, docierających do niego nerwami czaszkowymi i drogami rdzenia kręgowego. Informacje wzrokowe, słuchowe, czuciowe, smakowe, a także o czuciu trzewnym, równowadze i czuciu przestrzennym w pierwszej kolejności trafiają do właściwych dla nich jąder wzgórza, a dopiero z nich aksonami wzgórzowo-korowymi przesyłane są do odpowiednich rejonów kory [5-7]. Wzgórze bywa nazywane główną stacją przekaźnikową informacji zmysłowej. Wbrew temu jednak co sądzono jeszcze 30 lat temu, a co wciąż jeszcze można przeczytać w wielu podręcznikach, nie jest to jedyna, a nawet najważniejsza rola wzgórza [8]. Po pierwsze, wzgórze nie tylko przesyła, ale także blokuje lub moduluje informacje zmysłowe. Po drugie, w przekazywaniu informacji zmysłowych zaangażowanych jest tylko część jąder, zwanych jądrami pierwszorzędowymi. Dużo większa część wzgórza otrzymuje impulsację napędową nie z dróg sensorycznych ale z kory mózgu. Są to tzw. jądra wyższego rzędu, których funkcją jest przekazywanie informacji pomiędzy różnymi obszarami kory [9]. Te korowo-wzgórzowo-korowe połączenia występują równoległe do połączeń korowo-korowych we wszystkich częściach kory: sensorycznych, motorycznych, limbicznych (związanych z emocjami) i asocjacyjnych. Niektóre jądra wyższego rzędu otrzymują dodatkowo impulsację z podkorowych obszarów motorycznych oraz układu limbicznego. Ta część wzgórza bierze udział w inicjowaniu reakcji behawioralnych [10-14].

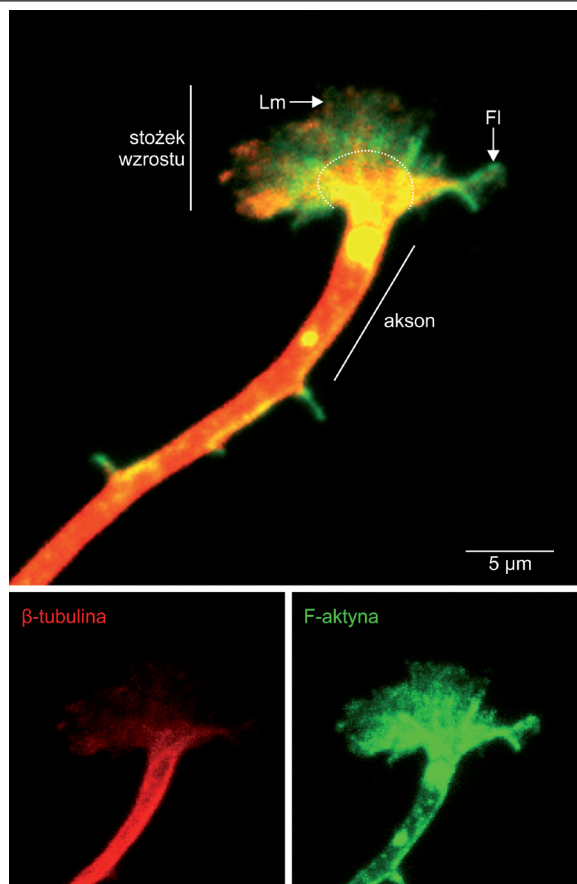
We współczesnym ujęciu wzgórze moduluje i przekazuje informację sensoryczną i motoryczną do kory mózgu oraz pośredniczy i wpływa na komunikację między pierwszorzędowymi a asocjacyjnymi rejonami kory. Jako węzeł obwodów podkorowo-korowych wzgórze zaangażowane jest w ukierunkowywanie uwagi, koncentrację, regulację stanu czuwania i poziomu świadomości [15-18]. W pętach koro-

wo-wzgórzowo-korowych zachodzi planowanie, procesowanie pamięci, kontrola zachowań i podejmowanie decyzji o reakcji behawioralnej [19-21]. Nie byłoby to możliwe bez uorganizowanych połączeń wzgórzowo-korowych, precyzyjnie łączących odpowiednie partie wzgórza i kory.

## CZYNNIKI NAPROWADZAJĄCE AKSONY WZGÓRZOWO-KOROWE

Pierwsze aksony wzgórzowo-korowe (ang. *thalamocortical axons*, TCAs) wyrastają u myszy ze wzgórza już około 11 dnia embrjonalnego (E11), czyli krótko po pojawieniu się w załążku wzgórza pierwszych neuronów. Aby dotrzeć do kory mózgowej, wydłużające się aksony wzgórzowo-korowe podlegają precyzyjnemu naprowadzaniu ze strony różnorodnych cząsteczek sygnałowych oddziałujących na ich stożki wzrostu.

Stożek wzrostu jest wyspecjalizowaną strukturą komórkową z przodu aksonu, umożliwiającą jego dalszy wzrost i nakierowywanie do miejsc docelowych. Dzieli się na dwa główne regiony – centralny i brzeżny (Ryc. 2). W rejonie centralnym znajdują się organelle niezbędne do wzrostu aksonu i dominuje cytoszkielet złożony z mikrotubul. Cytoszkielet części brzeżnej tworzą przede wszystkim filamenty aktynowe, skoncentrowane zwłaszcza od strony krawędzi wiodącej.



**Rycina 2.** Akson zakończony stożkiem wzrostu. Zdjęcie rosnącego aksonu neuronu z mysiej siatkówki w hodowli *in vitro* wykonane przy pomocy mikroskopu konfokalnego. W obrębie dojrzałej części aksonu dominują mikrotubule, tutaj wyznakowane na czerwono przy użyciu przeciwciała specyficznego dla  $\beta$ -tubuliny klasy III. W stożku wzrostu dominuje cytoszkielet aktynowy, wyznakowany na zielono przez wiązanie z oznaczoną fluorescencyjnie falloidyną. Przerwaną linią oznaczono przybliżoną granicę między częścią centralną a brzeżną stożka wzrostu. Lm – lamellopodia; Fl – filopodia. Fot. Marcin A. Lipiec.

Postępująca polimeryzacja aktywny prowadzi do wytworzenia dwóch rodzajów wypustek stożka wzrostu – lamellopodków i filopodiów. Lamellopodia wyglądem przypominają rozpostartą plechę grzyba, podczas gdy filopodia, wysuwające się dalej i bardziej precyzyjnie od lamellopodków, przypominają cienkie palce. Na błonie komórkowej obu rodzajów wypustek występuje dużo różnych białek adhezji komórkowej, błonowych ligandów oraz receptorów dla cząstek sygnałowych. Oddziaływanie tych błonowych białek z obecnymi w środowisku czynnikami wzrostu i naprowadzania aksonów skutkuje bezustannym ruchem, wzrostem i cofaniem się wypustek stożka w poszukiwaniu właściwej dla aksonu ścieżki. Procesy te zależą od dynamicznych reorganizacji cytoszkieletu, zwłaszcza włókien aktynowych [22]. Część z tych czynników wydzielana jest do macierzy zewnątrzkomórkowej, gdzie tworzą gradient sygnału wokół miejsca sekrecji. Inne pozostają na powierzchni wyrażających je komórek jako błonowe ligandy, i te oddziałują na stożek wzrostu aksonu w momencie jego fizycznego kontaktu z komórką. Poniżej przybliżamy te rodziny cząsteczek, które odgrywają największą rolę w naprowadzaniu aksonów wzdłużowo-korowych.

#### SLIT – ROBO

Białka z rodziny Slit należą do sekrecyjnych chemoreporentów dla migrującego stożka wzrostu aksonu [23]. U większości kręgowców występują trzy białka z tej rodziny – Slit1-3. Każde z nich składa się z czterech domen bogatych w leucynę (ang. *leucine-rich repeat*, LRR), siedmiu do dziewięciu motywów naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF), domeny ALPS (agryna, perlekan, laminina, Slit) lub domeny podobnej do lamininy G oraz węzła cysteinowego na C-końcu. Białka Slit oddziałują z błonowymi receptorami z rodziny Roundabout (Robo). Część zewnątrzkomórkową Robo tworzy pięć domen immunoglobulinopodobnych (Ig) i trzy motywy fibronektynowe typu III (FnIII), a część wewnątrzkomórkową cytoplazmatyczny ogon zawierają kilka motywów CC (ang. *cytoplasmic conserved*). Białka te mają wiele alternatywnych form splicingowych i podlegają licznym modyfikacjom posttranslacyjnym, co dodatkowo zwiększa ich zróżnicowanie. Wiązanie białek Slit do receptorów Robo odbywa się przez oddziaływanie LLR z domenami Ig w Robo. Wiązanie to może być dodatkowo stabilizowane oddziaływaniem kompleksu z siarczanem heparanu – polisacharydem obecnym na powierzchni błon komórek.

Wiązanie Slit wywołuje zmiany konformacyjne białka Robo, przez co wyeksponowane zostaje miejsca cięcia Robo dla zewnątrzkomórkowej metaloproteinazy ADAM10 (ang. *a disintegrin and metalloprotease domain containing protein*). Cięcie proteolityczne i „złuszczenie” receptora Robo jest niezbędne dla aktywacji jego domeny cytoplazmatycznej i inicjacji kaskady sygnałowej. Efektorami aktywowanego w ten sposób szlaku są GTPazy, na przykład RhoA, które oddziałując z białkami wiążącymi aktyne wpływają na polimeryzację i depolimeryzację włókien aktynowych, co prowadzi do zmiany kierunku wzrostu aksonu.

Białka Slit także mogą być przecinane przez niezidentyfikowany do tej pory enzym. Odcięty fragment zawierający N-koniec Slit wiąże się z receptorami Robo, tak jak białko

pełnej długości. Pozostały krótki fragment C-końca Slit ma zdolność wiązania się do pleksyny A1, receptora semaforyn opisanych w dalszej części. Pokazano, że takie oddziaływanie indukuje cofanie się stożków wzrostu aksonów spoidłowych w mysim rdzeniu kręgowym.

#### EFRYNY – RECEPTORY EPH

Receptory EPH (ang. *erythropoietin-producing hepatocellular receptor*) są największą grupą receptorowych kinaz tyrozynowych. Jej 14 członków należy do jednej z dwóch podrodzin – EPHA oraz EPHB. Ligandy receptorów EPH, czyli efryny, także dzielą się na podrodziny A i B. Efryny A i B aktywują głównie receptory swojej podgrupy (odpowiednio EPHA i EPHB), ale dochodzić też może do wiązania niektórych receptorów z przeciwnej rodziny. Zarówno ligandy, jak i receptory EPH są białkami transbłonowymi [24].

Struktura receptorów EPHA i EPHB jest zbliżona, podczas gdy struktury ligandów, efryn A i B, znacząco się między sobą różnią. Część zewnątrzkomórkowa receptorów EPH składa się z domeny wiązania ligandów, domeny bogatej w cysteinę i dwóch powtórzeń FnIII. Część cytoplazmatyczną stanowią przybłonowa domena niezbędna do aktywacji receptora, domena kinazowa, domena SAM (ang. *sterile alpha motif*) i domena PDZ. Efryny A składają się wyłącznie z domeny wiązania receptora, który zakotwiczony jest w błonie komórkowej glikozylofosfatydiloinozytolem. Efryny B są większe. Składają się z zewnątrzkomórkowej domeny wiązania receptora, domeny transmembranowej oraz krótkiej domeny cytoplazmatycznej z ewolucyjnie konserwowanymi aminokwasami tyrozynowymi i motywem wiązania domeny PDZ.

Jako, że zarówno receptory EPH jak i ich ligandy są białkami błonowymi, do aktywacji ścieżki sygnałowej efryna-EPH niezbędny jest fizyczny kontakt między eksponującymi je komórkami. Aktywacja ścieżki sygnałowej zachodzić może w obu kierunkach, czyli zarówno w komórce wyrażającej receptor, jak i tej prezentującej ligand [25]. Ścieżka indukowana w komórce wyrażającej receptor EPH nazywana jest ścieżką kanoniczną lub *forward*. Związanie liganda powoduje klastrowanie receptorów EPH i ich transfosforylację w cytoplazmatycznej domenie kinazowej. To z kolei umożliwia wiązanie białek z domenami PDZ, SAM lub SH2 (z ang. *Src homology 2*), co inicjuje kaskadę sygnałową. Białkami docelowymi tej ścieżki są m. in. GTPazy z rodziny Rho: RhoA, Rac1 i Cdc42. Ścieżka sygnałowa efryna-EPH ma wpływ na migrację zarówno aksonów, jak i całych komórek poprzez przebudowę w cytoszkielecie aktynowym. Na przykład aktywacja ścieżki przez efrynę A5 w stożku wzrostu powoduje jego odepchnięcie lub całkowite cofnięcie się [26], spowodowane skurczem komórki i zahamowaniem formacji lamellopodków. Mniej poznana jest ścieżka aktywowana w komórce prezentującej ligand, nazywana ścieżką *reverse*. Jej aktywacja wpływa nie tyle na nakierowanie aksonów, co na adhezję komórkową

#### NETRYNA 1 – DCC/UNC5

Spośród kilku przedstawicieli netryn najlepiej scharakteryzowana i opisana pod względem roli w naprowadzaniu

aksonów jest netryna 1. Zależnie od kontekstu molekularnego może ona działać jako chemoatraktant lub jako chemorepelent [27]. Netryna 1, podobnie jak reszta członków tej rodziny, składa się z domeny lamininopodobnej, trzech powtórzeń EGF i C-końcowej domeny netrynopodobnej. Białko to jest ligandem dla receptorów Unc5 i DCC (ang. *deleted in colorectal cancer*). DCC jest receptorem błonowym należącym do nadrodziny immunoglobulin. Złożony jest z czterech domen Ig na końcu N, sześciu powtórzeń FnIII, domeny transbłonowej i około 350-aminokwasowej części wewnątrzkomórkowej o niezdefiniowanej strukturze z trzema konserwowanymi ewolucyjnie motywami P1-P3. Unc5 jest białkiem transbłonowym. Zbudowane jest z dwóch domen Ig, dwóch domen trombospondynowych typu 1 i około 550-aminokwasowego fragmentu cytoplazmatycznego.

Oddziaływanie zewnątrzkomórkowych domen DCC z netryną 1 prowadzi do homodimeryzacji DCC poprzez motyw P3 jego ogona cytoplazmatycznego. Indukuje to ścieżkę sygnałową prowadzącą do aktywacji kinaz z rodziny Src, a dalej do przebudowy cytoszkieletu stożka wzrostu, co przejawia się jako chemoatrakcja. Z kolei oddziaływanie Unc5 z netryną 1 powoduje chemorepulsję stożka wzrostu aksonu. Do wystąpienia tego efektu istotna jest obecność DCC. Efekt ten nie wynika jednak ze współzawodnictwa receptorów o ligand, a ich kooperacji. Pokazano, że DCC, Unc5 i netryna 1 wspólnie tworzą kompleksy białkowe, a zablokowanie domen zewnątrzkomórkowych DCC wyłącza zarówno chemoatrakcję, jak i chemorepulsję.

#### SEMAFORNYN – PLEKSYNY/NEUROPILINY

Do semaforyn należy ponad 20 białek sekrecyjnych, transbłonowych oraz związanych na powierzchni błon komórkowych. Cząsteczki z tej grupy mają wysoce zróżnicowaną budowę, a ich charakterystyczną cechą wspólną jest obecność pojedynczej, bogatej w cysteinę domeny Sema w części zewnątrzkomórkowej białka [28]. Większość semaforyn ma także bogaty w cysteinę motyw PSI (plexin-semaphorin-integrin), położony za domeną Sema. Motyw ten działa jak węzeł cysteinowy, a strukturalnie zbliżony jest do samej domeny Sema.

Semaforyny stanowią ligandy dla kilku różnych rodzin receptorów, a także koreceptorów, wpływających na modulację aktywowanej ścieżki sygnałowej. Większość oddziaływań zachodzi między semaforynami a receptorami z rodziny pleksyn. Pleksyny są dużymi, transbłonowymi białkami z zewnątrzkomórkową domeną Sema, która umożliwia dimeryzację receptora i liganda. Część wewnątrzkomórkowa pleksyn składa się z domen GAP (ang. *GTPase-activating protein*) i RBD (ang. *Rho GTPase binding domain*), wiążących GTPazy. Semaforyny oddziałują także z neuropilinami, które dla większości semaforyn stanowią koreceptory niezbędne przy wiązaniu pleksyn i aktywacji ścieżki sygnałowej. Neuropiliny oddziałują z różnymi receptorami, w tym pleksynami i białkami adhezji komórkowej, przez co prawdopodobnie stabilizują wiązanie się tych białek z ligandami. Semaforyny wiążą się także z receptorami Tim2, CD72, integrzynami i proteoglikanami, jednak te oddziaływania nie są tak istotne w kontekście wzrostu aksonów wzgórzowokorowych.

Ścieżka sygnałowa indukowana przez semaforyny, podobnie jak w przypadku wcześniej opisywanych czynników, prowadzi do przebudowy cytoszkieletu aktynowego. W kontekście naprowadzania aksonów wzgórzowych oddziaływanie semaforyn klasy 3 z neuropilinami skutkuje odepchnięciem lub załamaniem struktury stożka wzrostu [29-31]. W ścieżkę sygnałową semaforyn zaangażowane jest wiele czynników. Jednymi z ważniejszych są wspomniane już kilkakrotnie GTPazy. Po dimeryzacji pleksyna oddziałuje poprzez domenę GAP z GTPazami z rodzin Ras i Rap, a poprzez domenę RBD z rodziną GTPaz Rho. Zmiana aktywności GTPaz powoduje reorganizację cytoszkieletu.

#### NEUREGULINA – ERBB

Neureguliny zaliczane są do czynników wzrostu i różnicowania. W formie niedojrzałej neureguliny są białkami błonowymi, których część zewnątrzkomórkowa zawiera domenę Ig oraz domenę podobną do EGF. Cięcie proteolityczne (np. przez metaloproteiny z rodziny ADAM) uwalnia fragment zewnątrzkomórkowy neureguliny, który jest ligandem dla receptorowej kinazy tyrozynowej ErbB. Działając jako chemoatraktant, neuregulina 1 tworzy permissive środowisko dla wzrostu aksonów wyrażających ErbB4 [32,33].

#### CZĄSTECZKI ADHEZJI KOMÓRKOWEJ

W procesy wzrostu i naprowadzania aksonów zaangażowanych jest także wiele cząsteczek adhezji komórkowej (ang. *cell adhesion molecules*, CAMs) [34]. Rodziny te są wysoce zróżnicowane strukturalnie. Do najlepiej przebadanych CAMs należą kadheryny [35], glikoproteiny z grupy L1 i NCAM (ang. *neural cell adhesion molecule*), należące do nadrodziny immunoglobulin [36] oraz integryny [37,38]. Kadheryny i immunoglobulinowe białka adhezyjne tworzą międzykomórkowe homodimery zakotwiczone od strony cytoplazmatycznej w cytoszkielecie, natomiast integryny oddziałują przede wszystkim z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej. Poza tym, że uczestniczą w adhezji, CAMs wpływają na wzrost aksonu poprzez aktywację ścieżek sygnałowych prowadzących do reorganizacji cytoszkieletu. Na przykład wydłużanie aksonów może być pozytywnie lub negatywnie regulowane przez N-kadherynę, zależnie od kontekstu molekularnego. N-kadheryna oddziałując z  $\beta$ -kateniną znosi jej hamujący wpływ na białko APC (ang. *adenomatous polyposis coli*), będące czynnikiem ułatwiającym wydłużanie wypustki. Z drugiej strony, N-kadheryna może oddziaływać z kateniną p120, przez co blokuje zależną od kateniny p120 aktywację GTPaz, a tym samym hamuje wzrost neurytów. NCAM wpływa na polimeryzację mikrotubul przez oddziaływanie z białkiem MAP1 (ang. *microtubule-associated protein-1*) i tubuliną. L1CAM i CHL1 (ang. *cell adhesion molecule L1 like*) powodują reorganizację cytoszkieletu przez oddziaływanie ze spektrynami, które tworzą szkielet spektrynowy i oddziałują z aktyną. Oddziaływanie białek L1 z integrzynami może dodatkowo aktywować ścieżkę MAPK, a za jej pośrednictwem wpływać na ekspresję genów związanych ze wzrostem aksonów. Opisano tu jedynie niektóre cząsteczki adhezji komórkowej i niewielki wycinek indukowanych przez nie procesów.

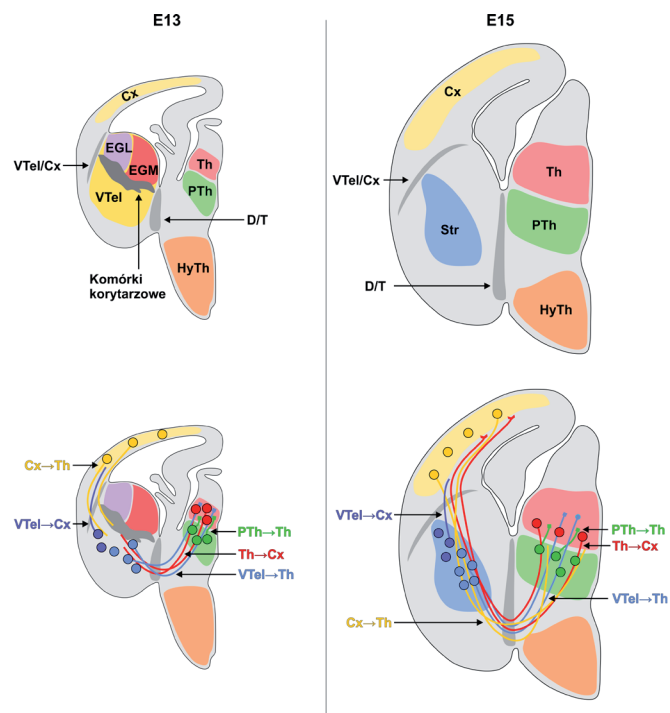
## NAPROWADZANIE POŁĄCZEŃ WZGÓRZOWO-KOROWYCH NA PRZYKŁADZIE MYSZY

### POCZĄTKOWY WZROST AKSONÓW WZGÓRZOWO-KOROWYCH

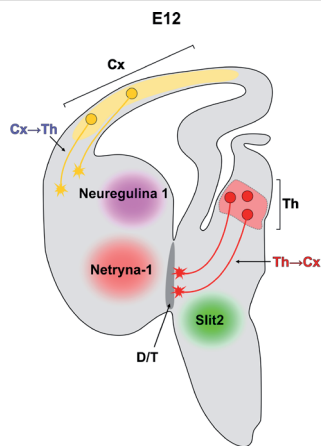
Jak wspomniano, aksony pierwszych neuronów wzgórz zaczynają drogę prowadzącą do kory około E11 [39-41]. Początkowo rosną w stronę przedwzgorza (łac. *Prethalamus*, PTh) (Ryc. 3). Po jego przecięciu kierują się dalej w dół w stronę podwzgorza (łac. *Hypothalamus*, HyTh).

Niewiele wiadomo o tym, jakie czynniki inicjują ten proces i jak aksony wzgórzowo-korowe określają swoją pierwotną trajektorię. Możliwe, że postmitotyczne neurony wzgorza różnicują w określonej polarności, a wyrastające z nich aksony od początku skierowane są w stronę PTh. Możliwe też, że za utrzymanie właściwej trajektorii odpowiadają oddziaływania z napotkanymi aksonami PTh migrującymi do wzgorza. Jest to tak zwana hipoteza *handshake*, według której wiązki aksonów kolejno się spotykają i kierują nawzajem, niczym po raz już przetartej ścieżce [40,42].

Zanim TCAs dotrą do HyTh gwałtownie skręcają niemal o 180° w kierunku VTel, czyli *subpallium* (Ryc. 4). Spowodowane jest to wysoką ekspresją białka Slit2 w HyTh, które wywołuje chemorepulsję stożków wzrostu aksonów wzgorza wyrażających Robo. Oddziaływania te „popycha” stożki wzrostu do granicy między mózgiem



**Rycina 3.** Referencyjna anatomia oraz rozwój mózgu i połączeń nerwowych w przedomózgowiu u myszy E13 i E15. Cx – kora mózgu, Th – wzgórze; PTh – przedwzgórze; HyTh – podwzgórze; EGM – wyniosłość środkowa; EGL – wyniosłość boczna; VTel – brzusze kresomózgowia; D/T – granica pomiędzy między mózgiem (diencefalonem) i kresomózgowiem (telencefalonem); VTel/Cx – granica pomiędzy brzuszyną kresomózgowia i korą; Str – prążkowie; PTh→Th – aksony przedwzgorzowo-wzgorzowe; Th→Cx – aksony wzgorzowo-korowe; VTel→Th – aksony brzuszno-wzgorzowe; VTel→Cx – aksony brzuszno-korowe. Zmodyfikowany rysunek oparty na [40]



**Rycina 4.** Sygnały naprowadzające aksony wzgorzowo-korowe. Schemat przedstawia półkulę mysiego mózgu w rzucie koronalnym około E12. Wyrażony w podwzgorzu Slit2 jest chemorepulentem dla aksonów wzgorzowo-korowych, odpychającym stożki wzrostu w stronę VTel. Za wczesną chemoatrakcję aksonów wzgorzowo-korowych do VTel odpowiadać może netryna 1. Neuregulina 1 wydzielana przez komórki korytarzowe tworzy środowisko permissywne dla wzrostu aksonów wzgorzowych przez VTel. Th – wzgórze; Cx – kora mózgu; Th→Cx – aksony wzgorzowo-korowe; Cx→Th – aksony korowo-wzgorzowe; D/T – granica pomiędzy między mózgiem (diencefalonem) i kresomózgowiem (telencefalonem). Zmodyfikowana rycina oparta na [39,60].

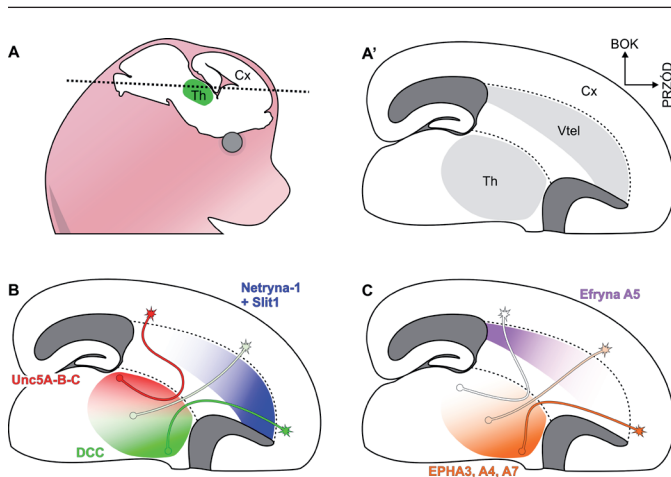
a kresomózgowiem. Tutaj także zachodzi *handshake* aksonów: w naprowadzaniu TCAs biorą udział aksony rosnące z VTel w kierunku wzgorza. Pokazano, że zaburzenie wzrostu tych aksonów, np. u myszy z nokautem genów rozwojowych wyrażanych poza wzgorzem (lub nokautem tkankowo-specyficznym) *Ascl1*, *Pax6*, *Lhx2* lub *Emx2* sprawia, że TCAs w ogóle nie wchodzi do VTel lub wykazują błędną nawigację przez tę strukturę.

### WZROST AKSONÓW WZGÓRZOWO-KOROWYCH PRZEZ BRZUSZNE KRESOMÓZGOWIE

Około E13-E14 TCAs zwartymi wiązkami rosną w kierunku dziobowym przez VTel. W skład tego regionu na tym etapie rozwojowym wchodzi przejściowe struktury, m.in. wyniosłość boczna (łac. *eminentia ganglionaris lateralis*, EGL) i wyniosłość środkowa (łac. *eminentia ganglionaris medialis*, EGM). Istotnym czynnikiem zaangażowanym w kierowanie aksonów wzgorzowo-korowych przez VTel są komórki „korytarzowe”. Są to pochodzące z EGL niedojrzałe neurony GABAergiczne, które migrując do EGM między E11 a E14 tworzą po drodze swoisty korytarz. Za zdolność komórek korytarzowych do prowadzenia aksonów wzgorza odpowiada, przynajmniej po części, zachodząca w nich ekspresja neureguliny 1. Neuregulina 1 oddziałuje z receptorem ErbB4 wyrażanym przez aksony wzgorzowe, które bez jej udziału nie są w stanie przejść przez EGM.

### SEGREGACJA AKSONÓW WZGÓRZOWO-KOROWYCH W BRZUSZNYM KRESOMÓZGOWIU

Wędrując przez VTel aksony wzgorza ulegają stopniowej segregacji, zależnej od miejsca ich pochodzenia (danego jądra wzgorza) i docelowych fragmentów kory. Odpowiadają za to chemoatraktanty i chemorepenty produkowane przez komórki VTel, m. in. przez komórki korytarzowe: efryny, netryna 1, semaforyny oraz czynniki adhezji komórkowej, w szczególności CAMs z rodziny L1CAM. Ekspresja tej skomplikowanej mieszanki ligandów i ich receptorów jest ściśle kontrolowana



**Rycina 5.** Model kierowania aksonów wzgórzowo-korowych w brzusznej kresomózgowiu przez netrynę-1/Slit-1 i efrynęA5. A) Płaszczyzna cięcia (zaznaczona przerywaną linią) w prezentowanym rzucie poprzecznym. A') Schemat półkuli mysiego mózgu w rzucie poprzecznym. B) Wysoka ekspresja receptora DCC w przednich partiach wzgórza skutkuje przyciąganiem ich aksonów przez silny gradient netryny-1 w przedniej części *subpallium*. Efekt oddziaływania netryny-1 z DCC modulowany jest przez współobecność Slit1. Białko to oddziałuje z receptorami Robo1 i FLRT3 obecnymi w TCAs z rostralnych partii wzgórza i dodatkowo promuje w nich wysoką ekspresję DCC. Netryna-1 działa z kolei repulsywnie na wyrażające Unc5A-B-C aksony tylnych partii wzgórza. C) Wysoka ekspresja receptorów EPHA w rostralnych częściach wzgórza skutkuje odpychaniem ich aksonów od wyrażających efrynę A5 kaudalnych partii brzusznej kresomózgowia. Cx - kora (łac. *cortex*); VTel - brzuszne kresomózgowie (łac. *area ventralis telencephali*); Th - wzgórze (łac. *thalamus*). Zmodyfikowany rysunek oparty na [61].

przestrzennie, zarówno w podregionach VTel, jak i subpopulacjach aksonów wzgórzowych. Oddziaływania między nimi prowadzą do precyzyjnego sortowania aksonów. Proces naprowadzania aksonów wzgórzowych przez efryny-receptory EPH i netrynę-1/Slit1-DCC/Unc5 przedstawiony został na rycinie 5. W skrócie, netryna 1 razem ze Slit1 powodują nakierowywanie aksonów przednich jąder wzgórza wyrażających DCC do przednich części kory. Te same czynniki odpychają aksony tylnych jąder wzgórza, wyrażających receptory Unc5. Aksony te dodatkowo nie wyrażają receptorów EPHA3, A4 i A7, przez co są niewrażliwe na odpychanie ze strony obecnej w ogonowej części VTel efryny A5. Ta, odpychająco działa z kolei na aksony przednich partii wzgórza, które oprócz DCC wyrażają także wspomniane receptory EPH. W wywołaniu przez rodzinę EPH załamania struktury stożka wzrostu pośredniczą L1CAM i CHL1. Kierowanie aksonów wzgórzowych przez semaforyny klasy 3 także modulowane jest przez czynniki adhezji komórkowej z rodziny L1CAM. Semaforyny 3A i 3F wyrażane są w gradiencie analogicznym do gradientu efryny A5, to znaczy ich ekspresja najsilniejsza jest w ogonowej części VTel. Wywoływana przez semaforynę 3A chemorepulsja zależy od wiązania jej receptora – neuropiliny 1 przez CHL1. Do załamania struktury stożka wzrostu potrzebne jest z kolei wiązanie CHL1 z białkami ERM – ezryną, radyksyną, moezyną (łącznikami między filamentami aktynowymi a błoną komórkową) lub wiązanie neuropiliny 1 z L1CAM. Analogicznie, chemorepulsja wywoływana przez semaforynę 3F wymaga wiązania NrCAM do neuropiliny 2.

Na proces kierowania aksonów wzgórza wpływ ma też aktywność elektryczna jego neuronów. W embrjonalnym wzgórzu wczesnie zaczyna dochodzić do spontanicznych wyładowań o zmiennej częstotliwości. Pokazano, że zmien-

na częstotliwość aktywności elektrycznej reguluje ekspresję genów *Robo1* i *Dcc*. *Robo1* działa hamująco na wzrost aksonów, podczas gdy *DCC* wzrost ten przyspiesza. Szybki wzrost połączeń wzgórzowych wiązany jest z wyładowaniami o dużej częstotliwości, co ma miejsce podczas ich wędrówki przez VTel. Po wejściu do kory aksony zwalniają, tak jak obniża się częstotliwość wyładowań.

#### WZROST AKSONÓW WZGÓRZOWO-KOROWYCH W KORZE MÓZGU

Około E13 pierwsze aksony wzgórza docierają do granicy pomiędzy korą mózgu (*pallium*) a VTel. Do tego czasu obszar ten jest już gęsto zasiedlony przez wypustki komórek progenitorowych i przecinające trasę TCAs neurony migrujące m. in. z granicy kory i VTel do ciała migdałowatego i kory gruszkowatej. Tworzy to trudne do przeniknięcia środowisko, którego przejście ułatwiają aksony korowo-wzgórzowe, które wcześniej docierają do granicy kora-VTel niż aksony wzgórzowo-korowe. Pokazano, że u transgenicznych myszy niewykształcających aksonów korowych, prawidłowo posegregowane w VTel aksony wzgórza trwale utykają na granicy z korą [43].

Po wkroczeniu na teren kory, w jej dolnej warstwie pośredniej (łac. *zona intermedia*, ZI), stożki wzrostu TCAs ulegają przebudowie. Następnie TCAs podejmują wzrost w innym kierunku, rozchodzą się radialnie w warstwie podplytkowej (łac. *zona sublaminares*, najwcześniej wytworzona, tymczasowa warstwa kory) i docierają do docelowych obszarów w topograficznie uporządkowany sposób. W efekcie tego aksony z danego jądra wzgórza trafiają do określonych obszarów kory. W tym okresie dochodzi do bardzo intensywnego rozwoju kory: proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych, migracji interneuronów z EGL i EGM, zmian anatomicznych i wyodrębniania się kolejnych warstw kory. Początkowo TCAs akumulują się więc we wspomnianej warstwie podplytkowej, a dopiero po 2-3 dniach oczekiwania (około E16) zaczynają wrosnąć we właściwe warstwy kory, gdzie tworzą liczne odgałęzienia i synapsy. Ten etap kończy się dopiero około tygodnia po urodzeniu. Jednymi z czynników odpowiedzialnych za segregację TCAs w korze są efryny, różnicowo wyrażane w poszczególnych jądrach wzgórza i warstwach kory. Na przykład efryna A5 silnie wyrażana jest w IV i VI warstwie kory somatosensorycznej, a efryna A4 w jej warstwie pośredniej. EPHA7 wyrażana jest z kolei w specyficznym gradiencie w warstwach V i VI kory somatosensorycznej, wzrokowej i słuchowej. Efryna A5 także obecna jest w korze somatosensorycznej, wzrokowej i słuchowej, ale tworzone przez nią gradienty ekspresji są dokładnie odwrotne od EPHA7 [44].

#### REGULACJA WZROSTU I NAPROWADZANIA AKSONÓW WZGÓRZOWO-KOROWYCH NA POZIOMIE REGULACJI EKSPRESJI GENÓW

Dopiero w ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na kontrolę procesu naprowadzania aksonów wzgórzowo-korowych przez czynniki transkrypcyjne, wyrażane specyficznie w całym wzgórzu lub niektórych jego jądrach. Pokazano, że w ukierunkowany wzrost TCAs zaangażowane są indukowane w czasie neurogenezy *GBX2* [45], *TCF7L2* [46, 47], *LHX2* [48] oraz *FOXP2* [49]. Nokaut *Foxp2*

lub *Lhx2* powoduje zaburzenia trajektorii wzrostu aksonów z określonych części wzgórza: części tylnej u myszy *Foxp2*<sup>-/-</sup> i przedniej u myszy *Lhx2*<sup>-/-</sup>, natomiast nokaut genów *Gbx2* i *Tcf7l2* prowadzi do całkowitego braku połączeń między wzgórzem a korą. U myszy *Gbx2*<sup>-/-</sup> aksony wzgórzowe nieprawidłowo wrastają w brzuszную część śródmózgowia i grzbietową międzymózgowia, a u myszy *Tcf7l2*<sup>-/-</sup> kierują się do podwzgórza. GBX2 bierze udział w ustalaniu pierwotnej trajektorii TCAs poprzez regulację ekspresji czynników transkrypcyjnych LHX2 i LHX9, które z kolei wpływają na ekspresję genów *Robo1* i *Robo2*. TCF7L2 także reguluje geny kodujące białka adhezyjne i naprowadzające aksony, m. in. z rodziny ROBO, kadheryn i receptorów EPHA, oraz szereg genów kodujących wzgórzowe czynniki transkrypcyjne, w tym. GBX2, FOXP2 i LHX2. Wskazuje to na hierarchiczną specyfikację trajektorii wzrostu aksonów z różnych części wzgórza.

## DYSFUNKCJE POŁĄCZEŃ WZGÓRZOWO-KOROWYCH W ZABURZENIACH PSYCHICZNYCH

Związek między nieprawidłową anatomią wzgórza i dysfunkcjami połączeń wzgórzowo-korowych a występowaniem zaburzeń psychicznych jest bardzo dobrze udokumentowany dzięki badaniom z obrazowaniem dyfuzyjnym i funkcjonalnym mózgu z użyciem rezonansu magnetycznego. Dotyczy to szczególnie schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) i zaburzeń ze spektrum autyzmu (ZSA). Etiologia tych chorób nadal nie jest w pełni poznana – są to zaburzenia o podłożu wieloczynnikowym i nie udało się jeszcze zidentyfikować i powiązać ze sobą wszystkich składających się na nie elementów. U osób cierpiących na schizofrenię i ChAD występują zbliżone nieprawidłowości w funkcjonowaniu połączeń wzgórzowo-korowych [50,51]. Zaobserwowano zmniejszoną aktywność połączeń z korą przedczołową, która związana jest z planowaniem działań, rozumieniem ich konsekwencji i hamowaniem emocji, a zwiększoną aktywność połączeń z korą sensoryczną, sensoryczno-motoryczną i motoryczną [52,53]. Badania osób z ZSA wykazały natomiast podwyższoną aktywność połączeń z rejonami kory przedczołowej, razem z podwyższoną aktywnością połączeń z obszarami sensorycznymi i sensoryczno-motorycznymi [54]. Zarówno u osób ze schizofrenią, jak i ZSA zaobserwowano zmienione tempo integracji informacji zmysłowej i wydłużenie okna czasowego potrzebnego do powiązania informacji audiowizualnych [55]. Możliwą przyczyną tych wszystkich zaburzeń jest nieprawidłowy rozwój połączeń wzgórzowo-korowych, ponieważ w wielkoskalowych badaniach genetycznych jako czynniki ryzyka ZSA i schizofrenii zidentyfikowano geny kodujące białka Slit i Robo, efryny i ich receptory, receptory DCC i Unc5, semaforyny, pleksyny, neuregulinę 1 oraz białka adhezji komórkowej [56-58].

## PIŚMIENNICTWO

- Butler AB (2008) Evolution of the thalamus: a morphological and functional review. *Thalamus & Related Systems*. 4: 35-58
- Yuge K, Kataoka A, Yoshida AC, Itoh D, Aggarwal M, Mori S, Blackshaw S, Shimogori T (2011) Region-specific gene expression in early postnatal mouse thalamus. *J Comp Neurol*. 519: 544-61
- Nagalski A, Puelles L, Dabrowski M, Wegierski T, Kuznicki J, Wisniewska MB (2016) Molecular anatomy of the thalamic complex and the underlying transcription factors. *Brain Struct Funct*. 221: 2493-510

- Gezelius H, Moreno-Juan V, Mezzera C, Thakurela S, Rodríguez-Malmerca LM, Pistollic J, Benes V, Tiwari VK, López-Bendito G (2017) Genetic Labeling of Nuclei-Specific Thalamocortical Neurons Reveals Putative Sensory-Modality Specific Genes. *Cereb Cortex* 27: 5054-5069
- Guillery RW, Sherman SM (2002) Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron* 33: 163-75
- Theyel BB, Llano DA, Sherman SM (2010) The corticothalamocortical circuit drives higher-order cortex in the mouse. *Nat Neurosci* 13: 84-8
- Bollimunta A, Mo J, Schroeder CE, Ding M (2011) Neuronal mechanisms and attentional modulation of corticothalamic  $\alpha$  oscillations. *J Neurosci* 31: 4935-43
- Sherman SM (2016) Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci* 19: 533-41
- Sherman SM (2012) Thalamocortical interactions. *Curr Opin Neurobiol* 22: 575-9
- Bezududnaya T, Keller A (2008) Laterodorsal nucleus of the thalamus: A processor of somatosensory inputs. *J Comp Neurol* 507: 1979-89
- Bosch-Bouju C, Hyland BI, Parr-Brownlie LC (2013) Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Front Comput Neurosci* 7: 163
- Saalmann YB (2014) Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition. *Front Syst Neurosci* 8: 3
- Garcia-Munoz M, Arbuthnott GW (2015) Basal ganglia-thalamus and the "crowning enigma". *Front Neural Circuits* 9: 71
- Mo C, Sherman SM (2019) A Sensorimotor Pathway via Higher-Order Thalamus. *J Neurosci* 39: 692-704
- Steriade M (2000) Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101: 243-76
- Basso MA, Uhrlich D, Bickford ME (2005) Cortical function: a view from the thalamus. *Neuron* 45: 485-8.
- Saalmann YB, Kastner S (2011) Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Neuron* 71: 209-23
- Gent TC, Bandarabadi M, Herrera CG, Adamantidis AR (2018) Thalamic dual control of sleep and wakefulness. *Nat Neurosci* 21: 974-984
- Jankowski MM, Ronnqvist KC, Tsanov M, Vann SD, Wright NF, Erichsen JT, Aggleton JP, O'Mara SM (2013) The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation. *Front Syst Neurosci* 7: 45
- Hsu DT, Kirouac GJ, Zubieta JK, Bhatnagar S (2014) Contributions of the paraventricular thalamic nucleus in the regulation of stress, motivation, and mood. *Front Behav Neurosci* 8: 73
- Mitchell AS (2015) The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neurosci Biobehav Rev* 54: 76-88
- Chilton JK (2006) Molecular mechanisms of axon guidance. *Dev Biol* 292: 13-24
- Blockus H, Chédotal A (2016) Slit-Robo signaling. *Development* 143: 3037-44
- Taylor H, Campbell J, Nobes CD (2017) Ephs and ephrins. *Curr Biol* 27: R90-R95
- Lisabeth EM, Falivelli G, Pasquale EB (2013) Eph receptor signaling and ephrins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5
- Kullander K, Klein R (2002) Mechanisms and functions of Eph and ephrin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 475-86
- Finci L, Zhang Y, Meijers R, Wang JH (2015) Signaling mechanism of the netrin-1 receptor DCC in axon guidance. *Prog Biophys Mol Biol* 118: 153-60
- Alto LT, Terman JR (2017) Semaphorins and their Signaling Mechanisms. *Methods Mol Biol* 1493: 1-25
- Luo Y, Raible D, Raper JA (1993) Collapsin: a protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. *Cell* 75: 217-27

30. Fan J, Raper JA (1995) Localized collapsing cues can steer growth cones without inducing their full collapse. *Neuron* 14: 263-74
31. Luo Y, Shepherd I, Li J, Renzi MJ, Chang S, Raper JA (1995) A family of molecules related to collapsin in the embryonic chick nervous system. *Neuron* 14: 1131-40
32. Mei L, Nave KA (2014) Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. *Neuron* 83: 27-49.
33. Ryu J, Hong BH, Kim YJ, Yang EJ, Choi M, Kim H, Ahn S, Baik TK, Woo RS, Kim HS (2016) Neuregulin-1 attenuates cognitive function impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis* 7: e2117
34. Missaire M, Hindges R (2015) The role of cell adhesion molecules in visual circuit formation: from neurite outgrowth to maps and synaptic specificity. *Dev Neurobiol* 75: 569-83
35. Jontes JD (2018) The Cadherin Superfamily in Neural Circuit Assembly. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10
36. Sytnyk V, Leshchyn'ska I, Schachner M (2017) Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily regulate synapse formation, maintenance, and function. *Trends Neurosci* 40: 295-308
37. Park YK, Goda Y (2016) Integrins in synapse regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 17: 745
38. Lilja J, Ivaska J (2018) Integrin activity in neuronal connectivity. *J Cell Sci* 131
39. López-Bendito G, Molnár Z (2003) Thalamocortical development: how are we going to get there? *Nat Rev Neurosci* 4: 276-89
40. Molnár Z, Garel S, López-Bendito G, Maness P, Price DJ (2012) Mechanisms controlling the guidance of thalamocortical axons through the embryonic forebrain. *Eur J Neurosci* 35: 1573-85
41. López-Bendito G (2018) Development of the Thalamocortical Interactions: Past, Present and Future. *Neuroscience* 385: 67-74
42. Blakemore C, Molnár Z (1990) Factors involved in the establishment of specific interconnections between thalamus and cerebral cortex. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 55: 491-504
43. Chen Y, Magnani D, Theil T, Pratt T, Price DJ (2012) Evidence that descending cortical axons are essential for thalamocortical axons to cross the pallial-subpallial boundary in the embryonic forebrain. *PLoS One* 7: e33105
44. Torii M, Levitt P (2005) Dissociation of corticothalamic and thalamocortical axon targeting by an EphA7-mediated mechanism. *Neuron* 48: 563-75
45. Chatterjee M, Li K, Chen L, Maisano X, Guo Q, Gan L, Li JY (2012) Gbx2 regulates thalamocortical axon guidance by modifying the LIM and Robo codes. *Development* 139: 4633-43
46. Lee M, Yoon J, Song H, Lee B, Lam DT, Baek K, Clevers H, Jeong, Y (2017) Tcf7l2 plays crucial roles in forebrain development through regulation of thalamic and habenular neuron identity and connectivity. *Dev Biol* 424: 62-76
47. Lipiec MA, Kozirski K, Zajkowski T, Dąbrowski M, Chakraborty C, Toval A, Ferran JL, Nagalski A, Wiśniewska MB (2019) The transcription factor TCF7L2 functions as a terminal selector in thalamic and habenular regions of the brain. *bioRxiv* doi: 10.1101/515874
48. Marcos-Mondéjar P, Peregrín S, Li JY, Carlsson L, Tole S, López-Bendito G (2012) The *lhx2* transcription factor controls thalamocortical axonal guidance by specific regulation of robo1 and robo2 receptors. *J Neurosci* 32: 4372-85
49. Ebisu, H., Iwai-Takekoshi, L., Fujita-Jimbo, E., Momoi, T. & Kawasaki, H. (2016) *Foxp2* Regulates Identities and Projection Patterns of Thalamic Nuclei During Development. *Cereb Cortex* 27: 3648-3659
50. Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S (2012) Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 169: 1092-9
51. Tu PC, Bai YM, Li CT, Chen MH, Lin WC, Chang WC, Su TP (2018) Identification of Common Thalamocortical Dysconnectivity in Four Major Psychiatric Disorders. *Schizophr Bull* sby166
52. Anticevic A, Cole MW, Repovs G, Murray JD, Brumbaugh MS, Winkler AM, Savic A, Krystal JH, Pearson GD, Glahn DC (2014) Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb Cortex* 24: 3116-30
53. Woodward ND, Heckers S (2016) Mapping Thalamocortical Functional Connectivity in Chronic and Early Stages of Psychotic Disorders. *Biol Psychiatry* 79: 1016-25
54. Woodward ND, Giraldo-Chica M, Rogers B, Cascio CJ (2017) Thalamocortical dysconnectivity in autism spectrum disorder: An analysis of the Autism Brain Imaging Data Exchange. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2: 76-84
55. Zhou HY, Cai XL, Weigl M, Bang P, Cheung EFC, Chan RCK (2018) Multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 86: 66-76
56. McFadden K, Minshew NJ (2013) Evidence for dysregulation of axonal growth and guidance in the etiology of ASD. *Front Hum Neurosci* 7: 671
57. Mostaid MS, Lloyd D, Liberg B, Sundram S, Pereira A, Pantelis C, Karl T, Weickert CS, Everall IP, Bousman CA (2016) Neuregulin-1 and schizophrenia in the genome-wide association study era. *Neurosci Biobehav Rev* 68: 387-409
58. Wang Z, Li P, Wu T, Zhu S, Deng L, Cui G (2018) Axon guidance pathway genes are associated with schizophrenia risk. *Exp Ther Med* 16: 4519-4526
59. Allen Brain Atlas API. (2015) Allen Institute for Brain Science. Available online: [brain-map.org/api/index.html](http://brain-map.org/api/index.html)
60. Garel S, López-Bendito G (2014) Inputs from the thalamocortical system on axon pathfinding mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 27: 143-50
61. Powell AW, Sassa T, Wu Y, Tessier-Lavigne M, Polleux F (2008) Topography of thalamic projections requires attractive and repulsive functions of Netrin-1 in the ventral telencephalon. *PLoS Biol* 6: e116

## We have to find a way - growth and guidance of thalamocortical axons

Marcin Andrzej Lipiec<sup>1,2</sup> Marta Barbara Wiśniewska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Molecular Neurobiology, Centre of New Technologies, University of Warsaw, Banacha 2c St., 02-097 Warsaw, tel. +(48) 22 554-36-90

<sup>2</sup>Faculty of Biology, University of Warsaw, Ilji Miecznikowa 1 St., 02-096 Warsaw

corresponding author: [m.lipiec@cent.uw.edu.pl](mailto:m.lipiec@cent.uw.edu.pl)

corresponding author: [m.wisniewska@cent.uw.edu.pl](mailto:m.wisniewska@cent.uw.edu.pl)

**Keywords:** neurobiology, thalamus, thalamocortical axons, growth and guidance factors, cell adhesion molecules, signalling molecules

### ABSTRACT

The thalamus is a major part of the diencephalon and a hub for integrating sensory, motor and emotional information. Thalamocortical neuronal loops are involved in processing of sensory stimuli, directing attention, regulating the level of conscious awareness and selecting behavioural responses. The establishment of topographic thalamo-cortical connections is critical for brain performance, and their dysfunctions can contribute to the development of mental disorders. Thalamic axon guidance is regulated by the expression of molecular cues along the way to the cortex. In this review we outline the guiding process from the early growth of thalamic axons to their topographic targeting to specific cortical areas.