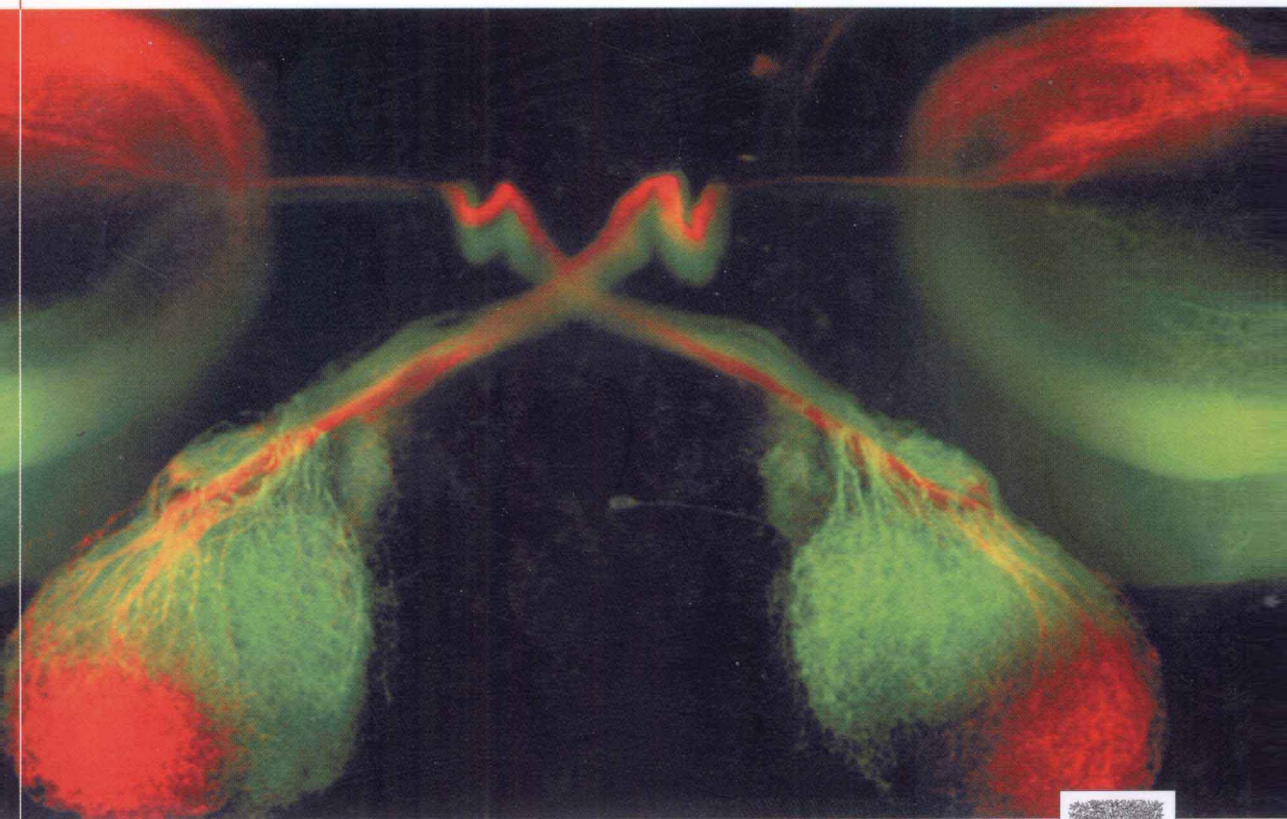


Development of the Nervous System
(Third Edition)

神经系统发育
(原著第3版)

Dan H. Sanes, Thomas A. Reh and William A. Harris



神经科学研究与进展

Development of the Nervous System

(Third Edition)

神经系统发育

(原著第 3 版)

Dan H. Sanes, Thomas A. Reh and William A. Harris

科学出版社

北 京

图字:01-2011-4374 号

This is an annotated version of

Development of the Nervous System (Third Edition)

By Dan H. Sanes, Thomas A. Reh and William A. Harris.

Copyright © 2012 ELSEVIER INC.

ISBN: 978-0-12-374539-2

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

神经系统发育=Development of the Nervous System:第3版:英文/(美)萨内斯(Sanes, D. H.)等编著—北京:科学出版社,2012

(神经科学研究与进展)

ISBN 978-7-03-032907-3

I. ①神… II. ①萨… III. ①神经系统-发育-英文 IV. ①R322.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 246347 号

责任编辑:李小汀/责任印制:钱玉芬

封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳信达欣艺术印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 1 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012 年 1 月第一次印刷 印张:23

字数:545 000

定价:118.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



导 读

神经系统是由大量神经元、神经胶质细胞及神经元之间形成的突触连接组成的一个极其复杂而重要的生理结构，它调节人体日常的行为、思维、意识及其他重要的生理活动。为了解神经系统工作的原理，我们需要对神经系统的来源有深入的认识。另外，目前越来越多的研究发现一些神经系统疾病如神经管缺损、自闭症等与神经系统发育不正常密切相关。因此，对神经系统发育机制的研究不仅可以促进我们对其工作原理的了解，还能对一些神经系统疾病的预防和治疗提供理论依据。

神经系统发育的研究经历了一个漫长的发展阶段。我们以神经系统发育的起始阶段——神经诱导的研究为例，简述半个多世纪来科学家在这一领域的不懈追求和努力。神经诱导是外胚层细胞分化为神经前体细胞的过程。20 世纪二十年代，德国科学家 Hans Spemann 在蝶螈原肠运动时期将其胚孔的背唇移植到另一含不同色素的蝶螈腹侧，发现受体的胚胎被诱导产生了第二个神经轴：即移植的背唇组织可以诱导受体胚胎的腹侧外胚层分化为神经组织。尽管这一现象很早就被发现，但直到 20 世纪九十年代随着分子生物学方法的应用，科学家 Richard Harland、Eddy M. De Robertis、Douglas Melton 及其同事才发现：背唇组织分泌三种具有神经诱导功能的因子 Noggin、Chordin 和 Follistatin。进一步的研究证实，这些因子通过与 BMP 蛋白的结合，抑制 BMP 信号从而达到诱导神经的作用。由于 BMP 蛋白自身具有抑制神经诱导而促进外胚层向表皮分化的作用，因此，研究人员提出了神经诱导的“default model”假说：即原始外胚层中的多潜能干细胞具有自发分化为神经组织的默认趋向，在发育为表皮的区域这一过程被 BMP 信号阻断，而在将要发育为神经组织的区域，背唇分泌的 BMP 抑制因子阻断 BMP 信号，使其分化为神经组织。近些年对鸡胚胎和小鼠胚胎干细胞分化的研究发现，除 BMP 信号外，其他信号分子如 FGF、WNT 也参与其中。因此，神经诱导的机制可能比想象的更复杂。通过这个例子的阐述，我们知道神经发育的研究不是一蹴而就的过程，而是一个随着研究手段进步、研究方法改善而循序渐进、不断深入的过程。

最近，随着显微操作、胚胎卵内/子宫内电转和双光子成像等技术在神经发育生物学领域的应用，这一研究领域已经取得许多重要的进展。在国内，越来越多的科学工作者也开始重视并投身于神经发育生物学的研究。尽管有大量的科学研究开展，但是系统介绍神经系统发育的优秀教材在国内并不多见。在国外众多介绍神经发育的教材中，《神经系统发育》是最为经典的教材之一。该书以个体发育为例，按照发育事件发生的顺序，介绍了多能性干细胞如何被诱导分化为神经前体细胞，由神经前体细胞分化产生的神经元如何迁移、形成树突与轴突、建立突触连接和神经环路，以及神经环路如何调控最初的行为发育。该书既向读者展示了神经发育的全貌，又通过翔实的文献资料和实验数据对每一个具体的发育事件进行描述。更为可贵的是，该书作者并不是简单的堆砌文献资料或者实验证据，而是在书中贯彻发育生物学的思想并辅以详细的实验设计方法和设计思路。通过阅读本书，读者不仅可以了解神经发育的知识，还能学习研究神经发育的实验设计策略和思路。

该书由三位知名的国外教授主笔，每一章节都经过该领域的专家审核。书中配以丰

富的实验图片和实验设计图表，加上清晰简洁的文字描述帮助初学者理解。同时，该书第三版增加了许多神经发育领域最新、最前沿的内容，使有一定神经发育背景的学者能及时了解该领域的进展。因此，该书不仅适用于想了解神经发育生物学的初学者，而且也适用于需要进一步深入学习的研究者。

(谢治慧，景乃禾)

第三版序

科学研究领域的研究手段在不断提高，想要弄清已知世界最为复杂的研究对象（神经系统或脑）是由什么构成的——依然是科学领域研究的挑战。毫无疑问，第三版的《神经系统发育》需要进行广泛的修订。如今，人们已经越来越清晰地认识到神经发育过程在“成熟”的成体大脑中依然在进行。成体神经发生和可塑性的发现使人们对生物体脑功能的理解产生深远的影响。此外，发育机制的不正常会导致在成体才变得明显的脑疾病。对这些发育过程的理解使我们有希望对脑疾病提供治疗，如利用从胚胎干细胞分化的神经元和胶质细胞。因此，研究神经发育是非常有意义的。

神经发育各个领域的专家帮助我们审阅每个章节，告诉我们书中哪些内容有遗漏，哪些有错误，哪些需要更新或者应该删除。他们同时建议书中有些章节应该重新处理，强调新的概念。我们采纳了他们提供的大部分优秀的建议。但是，我们注意到这个领域许多以往的研究都经受了时间的考验，并继续构成神经发育领域的核心知识。这些核心知识依然是这本书的主干。我们希望熟悉第二版的读者，特别是出于教学目的的学者，能习惯这一版。这本书建立在与前两版相同的基础上，但是我们增加了那些已经被接受的观念和新的研究成果。这些新的成果属于最近发现的一些研究领域，这些领域的研究将继续对神经发育领域产生深远的影响。但是，我们对加入太多新的研究资料持谨慎态度，原因如下：1. 我们希望书的篇幅保持不变；2. 经验告诉我们，新的、令人兴奋的研究成果未必都能像它们刚出现时那样成为该领域中的重要内容。哪些研究将成为经典，哪些研究将组成未来教材的核心部分，时间将是最好的检验。

在此，我们非常感谢给《神经系统发育》第三版提供建议和材料的同事们（列在下面），但是列入哪些内容、下列入哪些内容是由我们选择的。我们愿意承担本书中任何概念或内容涵盖上不足的责任。我们衷心感谢以下帮助我们完成第三版的人员：Michael Bate, John Bixby, Steve Burden, Martha Constantine-Paton, Ford Ebner, Gord Fischell, John Flanagan, Francois Guillemot, Christopher Henderson, Christine Holt, Chris Kintner, Lynne Kiorpes, Alex Kolodkin, Vibhakar Kotak, Matthias Landgraf, Jeff Lichtman, Tony Movshon, Alan Roberts, John Rubenstein, Peter Scheiffele, Josh Weiner, Ed Ziff, Lance Zirpel。最后特别感谢 Elsevier 的编辑人员：Clare Caruana, Mica Haley, Johannes Menzel 和 Melissa Turner。

Dan H. Sanes
Thomas A. Reh
William A. Harris
2011 年 1 月

（谢治慧，景乃禾 译）

第二版序

人脑（可能是我们已知世界最复杂的研究对象）是由数以十亿计的细胞和数以万亿计的细胞间连接组成的。这确实是一个规模巨大的奇迹。尽管我们对于脑的认识还远远不够，但是研究细胞组成神经系统的方式，研究神经元和胶质细胞产生感觉、行为和高级精神活动的过程已经成为科学研究中成果丰硕的领域。然而，越来越多的神经科学家认识到我们研究的是一个不断变化的对象，而这些生长和变化与脑功能是整合在一起的，它们构成学习、感知和行为的基础。为了理解脑的功能，我们必须理解神经环路是如何产生，以及它们在成熟过程中是如何被修正的。Santiago Ramón y Cajal 是现代神经科学的奠基人之一，他之所以能在神经系统细胞组成方面成就斐然，很大程度上是由于他选择的研究对象是胚胎期的脑，即他选择的是“正处于成长期的幼龄树木，而非难于穿越的繁茂森林”。

脑的构成是一系列发育阶段的整合，这个过程起始于最初的胚胎干细胞变成神经前体细胞，基本结束于行为的出现，这就是本书所涵盖的内容。脑与世界的联系在不断更新，并改变脑内突触的连接。这些变化背后的机制基本上是胚胎发育过程中塑造正在发育的脑这一过程的延续。

研究发育也可以使我们理解生物体之间在进化上的关系。20 世纪关于种系发生和个体发生的中心法则已经被目前更深入的理解所代替，即进化的改变会受到发育过程变化影响。脑也毫无例外地遵守这一法则，所以理解发育过程是如何随时间而改变的，将有助于我们理解人类的进化过程。

本书旨在为本科生和那些有一定生物学研究背景的学者，提供一个当前的关于神经发育过程的纲要。这与综合的文献综述目的是不同的。在第一版里，我们已经提到从 1966 年到 1999 年，本领域已经发表 54,000 篇论文。而在过去的四年中，又有 25,000 篇论文发表（以“神经、神经元或神经的”，“发育、胚胎学或成熟”加上“2000～2004”为关键词进行检索）。我们在写作中，旨在寻找一个平衡点，既能给学生提供最新信息，又可以最大程度地吸引学生的兴趣。这本书没有罗列详尽的分子家族，而是把最新的综述文献列为本书的参考附录。由于本书没有包含所有精彩的研究领域，学生可以通过特定的正文和综述快速找到自己感兴趣的内容。

以下人员在本书讨论和编辑过程中给我们提供了帮助：Chiye Aoki, Michael Bate, Carla Shatz, Ford Ebner, Edward Gruberg, Christine Holt, Lynne Kiorpes, Vibhakar Kotak, Tony Movshon, Ron Oppenheim, Sarah Pallas, Sheryl Scott, Tim Tully, Lance Zipfel。

最后，我们衷心感谢编辑 Johannes Menzel 的帮助、建议和坚持不懈。

Dan H. Sanes
Thomas A. Reh
William A. Harris
2005 年 7 月

（谢治慧，景乃禾 译）

第一版序

人脑被认为是我们已知世界最复杂的研究对象，而数以十亿计的细胞和数以万亿计的细胞间连接的确是其最为令人惊叹的部分。研究细胞组成神经系统的方式、神经元和胶质细胞产生感觉、行为和高级精神活动的过程已经成为科学研究中成果丰硕的领域。然而，神经科学家们已经开始认识到我们研究的是一个不断变化的对象：这些生长和变化与脑功能是一个统一体，形成我们可以对它进行学习和研究的基础。正如行为胚胎学家 George Coghill 所指出的，“人体实际上是一部机器，但是这部机器在其有限的生命、感知和成长过程中不断自我创造和自我运行”。因此，为了认识脑我们需要了解这部机器是如何产生的，以及在其一生中它是怎样变化的。

脑的构成是一系列发育阶段的整合，这个过程起始于最初的胚胎干细胞变成神经前体细胞。当神经细胞之间连接形成和它们的电活动特征开始出现时，脑开始处理信息和介导行为。虽然在胚胎发育过程中神经系统的一些基本环路已经形成，但是大脑与世界的联系在不断地更新和改变脑的功能结构。这些变化背后的机制似乎是胚胎发育过程中塑造脑这一过程的延续。本书涵盖了以上这些发育阶段，其涉及面相当广泛。

理解神经系统的发育对广大生物学家非常重要。研究发育使我们理解生物体之间在进化上的关系。20 世纪关于种系发生和个体发生的中心法则已经被目前更深入的理解所代替，即进化的改变会受到发育过程变化的影响。大脑也毫无例外地遵守这一法则，所以理解发育过程是如何随时间而改变的将有助于我们理解人类的进化过程。

本书旨在为本科生和那些有一定生物学研究背景的学者提供一个当前的关于神经发育过程的纲要。这与综合的文献综述目的是不同的。最近在 MEDLINE 上搜索神经发育领域发表的文章（以“神经、神经元或神经的”和“发育、胚胎学或成熟”为关键词进行检索），从 1966 年到 1996 年这一领域发表的文章数目已经达到 56,840 篇。到目前为止，我们只阅读了其中的一部分，以及 1966 年以前发表的上千篇文章中的一部分。为解决这个问题，我们参考了权威的书籍、最新的文献综述和会议论文，并写信咨询应该在书中选用哪些实验。即使这样，某些重要的贡献仍可能被遗漏。因此，想进一步深入学习的同学可以通过特定的正文和综述快速找到自己感兴趣的内容。另外一个需要考虑的是，这本本科生物学教材是在分子生物学变革开始之后编写的，其涉及的主题现在都具有相当广泛的分子描述。此外，关于某类特定分子的具有启发性的实验已经在非神经组织中进行。即使我们仅选择那些在神经系统中已经被确认功能的基因和蛋白，仍可能使大部分的章节看上去像是一长串单词的堆砌。于是我们在写作中，旨在寻找一个平衡点，既能给学生提供最新信息又可以最大程度地吸引学生的兴趣。这本书没有罗列详尽的分子家族，而是把最新的综述文献列为本书的参考附录。

许多科学家参与了本书内容的讨论，提供给我们未发表的发现或提出编辑方面的建议，他们是（按字母顺序）：Chiye Aoki, Michael Bate, Olivia Bermingham-McDonogh, John Bixby, Sarah Bottjer, Martin Chalfie, Hollis Cline, Martha Constantine-Paton, Ralph Greenspan, Voker Hartenstein, Mary Beth Hatten, Christine Holt, Darcy Kelley, Chris Kintner, Sue McConnell, Ilona Miko, Ronald Oppen-

heim, Thomas Parks, David Raible, Henk Roelink, Edwin Rubel, John Rubenstein, David Ryugo, Nancy Sculerati, Carla Shatz, Tim Tully。

(谢治慧, 景乃禾 译)

Preface to the Third Edition

In a field of science where the tools of investigation continue to improve dramatically and the challenge is to understand the construction of what is, arguably, the most complex object in our known universe, it is not unexpected that this third edition of *Development of the Nervous System* required extensive revision. Moreover, it has become increasingly clear that, in many respects, the processes of neural development continue in the “mature” adult brain. Discoveries in adult neurogenesis and plasticity have profound implications for brain function throughout life. Moreover, abnormalities in developmental mechanisms lead to brain disorders that only become manifest in adulthood. Our understanding of these developmental processes holds the promise for emerging therapies, such as deriving neurons and glia from embryonic stem cells. In this way, the study of neural development has never been more relevant.

Experts in various subfields of neural development helped us by reviewing each chapter, telling us what they thought was missing, wrong, needed updating, or should be removed from the text. They also suggested where entire sections of the book should be approached afresh, emphasizing new conceptual angles. We took most of their excellent advice. However, we were mindful that many of the older studies in our field have stood the test of time, and continue to serve as the core knowledge of neural development. This core still forms the storyline of the textbook. We hope that those of you who were content with our second edition, particularly for teaching purposes, will be comfortable with the third edition. The book is built on the same foundation, yet

we have embraced ideas that have gained in acceptance and included several new studies to convey the excitement that is part of a field where very recent discoveries continue to have enormous impact. We were cautious, however, about including too much of this new material for two reasons. First, we wanted to keep the size of the book the same. Second, experience has taught us that what is new and exciting will not always turn out to be as pivotal for the field as it now appears. The future will be the best judge of which studies become classics and which studies will form the core of future textbooks.

Therefore, though we are enormously grateful to many colleagues (listed below) who have contributed advice and material to this third edition, the choice of what to include and what not to include was ours alone. We accept responsibility for any deficits in concept or coverage. Our thanks go explicitly to the following people who helped us with the third edition: Michael Bate, John Bixby, Steve Burden, Martha Constantine-Paton, Ford Ebner, Gord Fischell, John Flanagan, Francois Guillemot, Christopher Henderson, Christine Holt, Chris Kintner, Lynne Kiorpes, Alex Kolodkin, Vibhakar Kotak, Matthias Landgraf, Jeff Lichtman, Tony Movshon, Alan Roberts, John Rubenstein, Peter Scheiffele, Josh Weiner, Ed Ziff, Lance Zirpel. And a special note of thanks to the editorial staff at Elsevier: Clare Caruana, Mica Haley, Johannes Menzel, and Melissa Turner.

Dan H. Sanes
Thomas A. Reh
William A. Harris
January 2011

Preface to the Second Edition

The human brain—perhaps the most complex object in our universe—is composed of billions of cells and trillions of connections. It is truly a wonder of enormous proportions. Although we are far from a thorough understanding of our brains, study of the way that the cellular constituents of the nervous system, the neurons and glia, work to produce sensations, behaviors, and higher order mental processes has been a most productive area of science. However, more and more, neuroscientists are realizing that we are studying a moving target—growth and that changes are integral to brain function, forming the very basis for learning, perception, and performance. To comprehend brain function, then, we must understand how the circuits arise and the ways in which they are modified during maturation. Santiago Ramón y Cajal, one of the founders of modern neuroscience, was able to make his remarkable progress in studies of the cellular makeup of the nervous system in large part because of his work with the embryonic brain, choosing to study “the young wood, in the nursery stage...rather than the...impenetrable...full grown forest.”

The construction of the brain is an integrated series of developmental steps, starting with the decision of a few early embryonic cells to become neural progenitors and nearing completion with the emergence of behavior, which is the scope of this book. Interactions with the world continuously update and adapt synaptic connections within the brain, and the mechanisms by which these changes occur are fundamentally a continuation of the same processes that sculpted the emerging brain during embryogenesis.

Studies of development have also led to insights about the evolutionary relationships among organisms. The dogma of phylogeny and ontogeny of the last century has been superseded by our current deeper understanding of the ways in which evolutionary change can

be effected through changes in development. The brain is no exception to these rules, and we can expect that much insight into the evolution of that which makes us most human will be gained from an appreciation of how developmental processes are modified over time.

The goal of this text is to provide a contemporary overview of neural development both for undergraduate students and for those who have some background in the field of biology. This intent is not compatible with a comprehensive review of the literature. In the first edition, we noted that there were about 54,000 papers published in this field between 1966 and 1999. Another 25,000 have appeared during the past 4 years (using the search string “neural or neuron or nervous” and “development or embryology or maturation” and 2000:2004). We charted a compromise between the need to update students and our strong inclination to hold their attention. The book does not contain exhaustive lists of molecular families, and the most current review articles must serve as an appendix to our text. Since the text does not encompass many exciting areas of research, students will find themselves quickly turning to specialized texts and reviews.

Among those who helped us through discussion and editorial comment are: Chiye Aoki, Michael Bate, Carla Shatz, Ford Ebner, Edward Gruberg, Christine Holt, Lynne Kiorpes, Vibhakar Kotak, Tony Movshon, Ron Oppenheim, Sarah Pallas, Sheryl Scott, Tim Tully, and Lance Zirpel.

Finally, we acknowledge our editor, Johannes Menzel, with particular gratitude, for his help, advice, and perseverance.

Dan H. Sanes
Thomas A. Reh
William A. Harris
July 2005

Preface to the First Edition

The human brain is said to be the most complex object in our known universe, and the billions of cells and trillions of connections are truly wonders of enormous proportions. The study of the way that the cellular elements of the nervous system work to produce sensations, behaviours, and higher order mental processes has become a most productive area of science. However, neuroscientists have come to realize that they are studying a moving target: growth and change are integral to brain function and form the very basis by which we can learn anything about it. As the behavioral embryologist George Coghill pointed out, "Man is, indeed, a mechanism, but he is a mechanism which, within his limitations of life, sensitivity and growth, is creating and operating himself." To understand the brain, then, we need to understand how this mechanism arises and the ways in which it can change throughout a lifetime.

The construction of the brain is an integrated series of developmental steps, beginning with the decision of a few early embryonic cells to become neural progenitors. As connections form between nerve cells and their electrical properties emerge, the brain begins to process information and mediate behaviors. Some of the underlying circuitry is built into the nervous system during embryogenesis. However, interactions with the world continuously update and adapt the brain's functional architecture. The mechanisms by which these changes occur appear to be a continuation of the processes that sculpt the brain during development. Since the text covers each of these developmental steps, it is relatively broad in scope.

An understanding of the development of the nervous system has importance for biologists in a larger context. Studies of development have led to insights into the evolutionary relationships among organisms. The dogma of

phylogeny and ontogeny of the last century has been superseded by a deeper understanding of the ways in which evolutionary change can be effected through changes in development. The brain is no exception to these rules. We should expect that insight into the evolution of that which makes us most human will be gained from an appreciation of how developmental processes are modified over time.

The goal of this text is to provide a contemporary overview of neural development for undergraduate students or those who have some background in the field of biology. This intent is not compatible with a comprehensive review of the literature. A recent MEDLINE search of publications in the field of neural development [(neural or neuron or nervous) and (development or embryology or maturation)] yielded 56,840 papers published between 1966 and 1999. We admit, up front, to having read only a fraction of these papers or of the thousands that were published before 1966. As a practical matter, we made use of authoritative books, contemporary review articles, hallway conversations, and e-mail consultations to select the experiments that are covered in our text. Even so, we expect that important contributions have been missed inadvertently. Therefore, advanced students will find themselves quickly turning to specialized texts and reviews. Another compromise that comes from writing an undergraduate biology book well after the onset of the revolution in molecular biology is that all subjects now have a rather broad cast of molecular characters. In addition, the most instructive experiments on a particular class of molecules have often been performed on non-neural tissue. Even if we chose to cover only the genes and proteins whose roles have been best characterized in the nervous system, most chapters would run the risk of sounding like a (long) list of acronyms. Therefore, we

PREFACE TO THE FIRST EDITION

charted a compromise between the need to update students and our strong inclination to hold their attention. The book does not contain exhaustive lists of molecular families, and the most current articles must serve as an appendix to our text.

Among the many scientists who helped us through discussions, unpublished findings, or editorial comment are (in alphabetical order) Chiye Aoki, Michael Bate,

Olivia Bermingham-McDonogh, John Bixby, Sarah Bottjer, Martin Chalfie, Hollis Cline, Martha Constantine-Paton, Ralph Greenspan, Voker Hartenstein, Mary Beth Hatten, Christine Holt, Darcy Kelley, Chris Kintner, Sue McConnell, Ilona Miko, Ronald Oppenheim, Thomas Parks, David Raible, Henk Roelink, Edwin Rubel, John Rubenstein, David Ryugo, Nancy Sculerati, Carla Shatz, and Tim Tully.

目 录

第三版序	xi
第二版序	xiii
第一版序	xv
1. 神经诱导	1
神经元的发育与进化	1
多细胞动物的早期胚胎学	1
神经组织的衍化	2
神经组织产生时与相邻组织的相互作用	7
神经诱导物的分子属性	10
神经诱导的保守性	13
调控神经母细胞分离时外胚层细胞间的相互作用	17
小结	21
参考文献	21
2. 极性与分节	23
神经系统的区域性特征	23
前-后轴与 <i>hox</i> 基因	24
<i>Hox</i> 基因在脊椎动物神经系统中的功能	26
调控脊椎动物前-后轴模式建立的信号分子：头或尾	29
脑发育的组织中心	33
前脑发育，前脑结（ <i>prosomeres</i> ）与 <i>pax</i> 基因	34
神经管的背-腹极性	38
背侧神经管与神经脊	40
大脑皮层模式的建立	44
小结	47
参考文献	47
3. 发生与迁移	49
什么决定由前体细胞产生的细胞数目？	52
神经元与胶质细胞的产生	55
大脑皮层的组织发生	58
小脑皮层的组织发生	63
神经元迁移的分子机制	65
胚胎后期与成体的神经发生	67
小结	73

参考文献	73
------------	----

4. 命运决定与分化 77

细胞谱系的转录调控组织次序：线虫神经元	79
命运决定过程的时间与空间协同：果蝇中枢神经系统的神经母细胞	82
不对称细胞分裂与细胞命运决定	83
细胞间相互作用产生复杂性：果蝇视网膜	85
细胞间相互作用和与微环境的相互作用决定细胞命运：脊椎动物神经脊细胞	87
响应性与组织发生：哺乳动物大脑皮层	90
组织发生过程中内外因素的整合：脊椎动物视网膜	92
形成素的浓度梯度与细胞类型的空间组织：脊髓运动神经元	98
小结	102
参考文献	103

5. 轴突生长与导向 105

生长锥	106
动态的细胞骨架	110
树突的形成	115
生长锥怎样持续生长？	117
什么给生长锥提供导向信号？	120
细胞黏附及示踪的通路	121
排斥性导向信号	124
趋化性，梯度与局部信号	126
信号转导	129
中线：穿过还是不穿过？	130
吸引与排斥：脱敏及适应性	131
视觉通路：从这里到那里	134
小结	138
参考文献	138

6. 靶点区选择 143

轴突解聚	143
靶点区识别与进入	144
在靶点区减速并形成分支	146
边界巡防：阻止不当的靶向选择	147
定位图绘制	149
化学专一性和 ephrins	150
三维的、板层特异的终末定位	153
细胞和突触的靶向	157

发现靶点区	158
移动与连接的精细调控	162
小结	166
参考文献	166
7. 自然发生的神经元死亡	171
神经元死亡时呈现的形态	171
早期淘汰的前体细胞	173
有多少已分化的神经元死亡?	173
神经元存活依赖于突触靶点区的选择	174
神经营养因子 (NGF): 靶点区产生的促存活因子	176
神经营养素家族	178
神经营养素受体: 酪氨酸受体激酶 (TRK) 家族	179
神经营养蛋白信号是如何到达细胞体的?	181
p75 神经营养素受体能启动细胞死亡过程	182
细胞因子作为促神经元存活因子	184
激素控制的神经元存活	186
神经元死亡需要蛋白合成	188
介导神经元存活的细胞内信号通路	188
介导神经元死亡的细胞内信号通路	191
半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspases): 死亡因子	192
Bcl-2 蛋白: 细胞程序性死亡的调控因子	194
清除正在死亡的神经元	196
靶点区的突触传递	197
神经传入调节神经元存活	198
细胞内钙信号同时介导神经元存活与死亡	199
小结	201
参考文献	201
8. 突触形成与功能	209
新形成的突触是什么样的?	214
突触在突触后细胞的哪个位置形成?	215
新形成的突触要多久才能整合到神经系统	217
突触形成的最初标志	217
决定形成突触	220
黏性突触	221
生长锥转变为突触前终板	223
神经肌肉接头 (NMJ) 的受体聚合与突触后分化	225
Agrin 是存在于 NMJ 的跨突触聚合信号分子	226

中枢神经系统的受体聚合信号	228
中枢神经系统的支架蛋白 (Scaffold protein) 与受体聚集	230
神经支配增加受体表达和嵌入	232
突触活性调节受体密度	234
信号传递的成熟与受体亚型的转变	236
递质重摄取过程的成熟	238
短期可塑性	239
突触抑制的出现	240
在发育过程中突触抑制是否真是抑制性的	240
小结	241
参考文献	242
9. 突触连接的精细化	249
突触连接的早期模式	249
功能性突触的清除	250
许多轴突分支被清除或被精细化	252
感觉环境影响突触联系	255
神经活动影响 NMJ 突触的清除	260
感觉信息编码特性反映突触的精细化	261
神经活动有助于定位图谱的形成和重排	263
自发电活动和神经传入的精细化	266
关键时期: 发育中突触可塑性的强化	268
异源突触抑制和突触的清除	269
胞内钙信号的参与	272
钙信号激活的第二信使系统	273
增益效应	275
稳态可塑性: 改变越多, 越能保持原状	276
抑制性突触连接的可塑性	277
突触对神经元形态的影响	279
小结	281
参考文献	281
10. 行为发育	287
行为的个体发生	287
最初的运动是自发的	288
自发运动的机制	289
更复杂的行为是由简单的神经环路整合装配而成	290
神经活动在协调性行为出现中的作用	294
阶段特异性行为	296