

## Генетика развития вестибулярной системы

Мглинец В.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: mglinetz@med-gen.ru

Рассматриваются развитие, структура и функция вестибулярного аппарата и их генетический контроль. Как известно, вестибулярный аппарат развивается из общего со слуховым аппаратом отического зачатка. Их разделение контролируется генетически. Общим для обеих систем является наличие сенсорных волосковых клеток. Различают пять специфических участков волосковых клеток вестибулярного аппарата, являющихся местом восприятия линейных ускорений, угловых ускорений, а также гравитации и вибрационных колебаний. Отличительные особенности развивающегося вестибулярного аппарата — сохранение киноцилий, выполняющих ведущую роль в образовании стереоцилий волосковыми клетками, а также образование отоконий.

**Ключевые слова:** вестибулярная система, генетика развития

### Структура вестибулярного аппарата

У взрослых индивидов мембранозный, или перепончатый лабиринт внутреннего уха окружён перилимфой: он подвешен на тонких нитях соединительной ткани, тянущихся от костного лабиринта. Вестибулярная часть лабиринта состоит из двух мешочков — эллиптического, или маточки (*utricle*), и сферического (*sacculus*). Сферический мешочек расположен в сферическом кармане на медиальной стенке преддверия, его полость сообщается спереди посредством соединяющего протока с каналом улитки, а сзади — с эндолимфатическим протоком, заканчивающимся слепым карманом (*sacculus endolymphaticus*) в задней каменистой части височной кости, где он контактирует с твёрдой мозговой оболочкой. Эллиптический мешочек крупнее и расположен в эллиптическом кармане медиальной стенки преддверия, несколько сзади и выше от сферического мешочка. Из передней стенки эллиптического мешочка возникает маточно-мешочковый проток, открывающийся, как и сферический мешочек, в эндолимфатический канал. Полость эллиптического мешочка сообщается с полукружными каналами через 5 отверстий и имеет с ними общую циркуляцию эндолимфы.

Полукружные каналы в месте соединения их с эллиптическим мешочком имеют небольшие расширения — ампулы. В стенке перепончатого лабиринта в области эллиптического и сферического мешочков и ампул полукружных каналов находятся участки, содержащие чувствительные, или сенсорные, клетки. Эти участки называются *пятнами*, или *макулами* (*macula utriculi* и *macula sacculi*), по одной в каждом мешочке и гребешками, или кристами (*crista ampullaris*) в ампулах. Стенка вестибулярной части перепончатого лабиринта выстлана одним слоем плоского эпителия. В эллиптическом мешочке отмечается наличие обильно пигментированных (тёмных) клеток, тогда как в сферическом мешочке они отсутствуют. В области гребешков полукружных каналов и макул плоский эпителий переходит в кубический и призматический. Со стороны барабанной полости окно преддверия закрыто основанием стремени.

### Генетика развития вестибулярного аппарата

#### Ретиноевая кислота

Установлено, что ретиноевая кислота действует в качестве внешнего сигнала, морфогена, непосредственно на зачаток внутреннего уха, вызывая его передне-заднее разграничение, или компартментализацию. Наличие rostro-caudalного градиента активности ретиноевой кислоты, генерируемой окружающими тканями, и определяет различную реакцию на неё со стороны клеток передней и задней половин отической плакоды. Сигналы ретиноевой кислоты могут иметь несколько мишеней, включая гомеобоксный ген *Hoxa1* и *T-box 1* (*Tbx1*) [82]. Так, длительное и сильное воздействие ретиноевой кислоты (проксимальная часть градиента морфогена) на заднюю половину зачатка внутреннего уха вызывает транскрипцию гена *Tbx1* и образование большинства несенсорных структур внутреннего уха [13, 77]. Дистальная часть градиента морфогена, связанная с кратковременным и слабым его влиянием на переднюю половину зачатка приводит к экспрессии других генов и в результате — к формированию нервных элементов и большинства сенсорных структур внутреннего уха [13, 71].

Ретиноевая кислота впоследствии принимает участие также в формировании паттерна структур собственно внутреннего уха и может индуцировать дифференцировку волосковых клеток [82].

#### Регионализация

Помимо действия морфогенетического градиента ретиноевой кислоты в подразделении отического зачатка на переднюю и заднюю половины или в закреплении этого подразделения участвуют и другие внешние факторы. Например, отмечается неравномерная вдоль переднезадней оси слухового пузырька передача сигналов fibroblast growth factors (FGF) из заднего мозга. Влияют и другие внешние сигналы, такие, как Sonic hedgehog (Shh); Wg (wingless) + Int (Wnt); gastrulation brain homeobox 2 (Gbx2), исходящие из соседних нервной трубки и хорды [11, 42, 52, 59, 80].

Всё это приводит, в свою очередь, к дифференциальной экспрессии подчинённых генов: *Neurog1*, *Delta1* и *Lunatic fringe* (*Lfng*), *LIM homeobox 1* (*Lmx1*), *Fgf16*, а также компонентов сигнального пути Notch, таких, как гены *hairy and enhancer of split 5* (*Hes5*), *Hes1* и *Jagged 1* (*Jag1*) и гомеобоксных генов *SRY* (*sex determining region Y*)-*box 3* (*Sox3*), *Sox2* и *Paired box gene 2* (*Pax2*) в передней и задней половинах отического пузырька. Процесс компартиментализации отического зачатка происходит и в дорсо-вентральном направлении [15]. Так, белок Shh, секретируемый в отический эпителий из вентральной части нервной трубки и хорды [79, 80], по-видимому, локализует действие передачи сигналов Wnt в пределах дорсальной части отоциста. Сигналы же Wnt-пути, действуя на гены *distal-less homeobox* (*Dlx5/Dlx6*) и *Gbx2*, влияют на спецификацию судеб дорсальных клеток отоциста [59, 67]. Другая группа генов, ассоциированная с вентральными регионами — *Lfng*, *neurogenin 1* (*Ngn1*), *NeuroD1*, *Sox2* и *Sine oculis homeobox homolog 1* (*Six1*), *Six4*, *orthodenticle homeobox 1* (*Otx1*), *Otx2*, — определяет качественные отличия верхних и нижних половин отического пузырька [33].

Подобным же образом осуществляется подразделение зачатка на медиальную и латеральную половины. Гомеобоксные гены *Sensory organ homeobox-1* (*SOHo-1*) и *NK-homeodomain* (*Nkx5-1*) (другое название *H6 family homeobox 3* (*Hmx3*)) экспрессируются в дорсолатеральной четверти стенки отоциста, причем домен экспрессии гена *Nkx5-1* полностью включен в более широкий домен экспрессии гена *SOHo-1* [45]. Из этого домена впоследствии будут формироваться презумптивные полукружные каналы и их гребешки [33]. Другие же гены обнаруживают комплементарный или частично перекрывающийся с упомянутым доменом паттерн экспрессии, например, *Pax2*. На основании результатов гибридизации *in situ* [14] граница между медиальной и латеральной половинами четко коррелирует с разделением доменов экспрессии *SOHo* и *Pax2*. По другим данным [10], наблюдается некоторое перекрывание между доменами экспрессии этих генов, а четкая граница проходит между доменами экспрессии генов *Pax2* и *Nkx5-1*.

Процесс регионализации, всё более разграничивающий зачаток внутреннего уха, приводит к возникновению регионального разнообразия наборов экспрессируемых генов, реализующихся в формировании структурных различий. Прежде всего, это различие между регионами, отвечающими за морфогенез и дифференцировку вестибулярного и слухового аппаратов. В соответствии с «моделью границ компартиментов» [15] гены, экспрессируемые в вентральной части отоциста должны участвовать в формировании слуховых структур, тогда как гены, экспрессируемые в дорсальной части отоциста — в образовании вестибулярного аппарата [33]. Так, действующие независимо упомянутые гены *Nkx5-1* (*Hmx3*) и *Dlx5* [4], маркирующие дорсолатеральный компартимент отоциста [64], отвечают за развитие полукружных каналов. У двойных нулевых мутантных эмбрионов мыши *Dlx5/Dlx6* вестибулярный аппарат нару-

шен или не образуется вовсе [81]. Факторы *Dlx5/Dlx6* непосредственно регулируют экспрессию гена *Gbx2*, указывая на его вклад в формирование вестибулярного аппарата. Имеющиеся экспериментальные свидетельства говорят о том, что гены *Dlx5/Dlx6* и *Pax2* являются функциональными антагонистами, специфицирующими вестибулярные и кохлеарные структуры соответственно. Нарушение гена *Pax2* приводило к агенезу улитки, тогда как мутации гена *Hmx3* вызывали тяжелые нарушения вестибулярной системы [20, 33]. Ген *Hmx2*, другой член семейства генов *Hmx*, также принимает участие в обособлении и дальнейшем развитии дорсального региона отоциста мыши в вестибулярную систему [93].

Для развития вестибулярных структур важным является также функция гомеобоксных генов *Otx1*, *Otx2*, а также генов *Paired-related homeobox* (*Prx1* и *Prx2*), экспрессирующихся в соответствующей области отоциста [68]. Эти регуляторные (гомеобоксные) гены, осуществляют своё действие посредством нижестоящих генов мишеней и микроРНК. Показано, например, что 53 микроРНК дифференциально экспрессируются или в улитке или преддверии [30].

#### Морфогенез вестибулярных структур

Сначала из дорсомедиальной области отического пузырька формируется зачаток эндолимфатического протока. Неспособность к образованию эндолимфатического протока коррелирует с потерей экспрессии гена *Fgf3* [73] в ромбомерах 5 и 6 заднего мозга, располагающихся непосредственно по соседству с тем участком отического пузырька, из которого должен развиваться эндолимфатический проток [61, 63]. Экспрессия гена *Gbx2*, по-видимому, контролируемая *Fgf3*, ограничивается эндолимфатическим протоком [59].

Далее начинается формирование полукружных каналов в виде локальных выпячиваний отического эпителия из дорсальной части отического пузырька в разных направлениях. Сначала происходит выпячивание, превращающееся в вертикальные каналы карманы, для верхнего и заднего полукружных каналов. Второе выпячивание происходит вбок (горизонтальный каналный карман) для латерального полукружного канала. После эвагинации каналных карманов две эпителиальные стенки каждого кармана отсоединяются от окружающей мезенхимы, сближаются и полностью сливаются в центральной области всех трёх карманов [53]. Затем клетки слитой центральной области удаляются: у мышей и рыб — данио в результате их перемещения в эпителий не слившихся краёв карманов и частично апоптоза [62], а у лягушек и кур в результате апоптоза [32].

В формировании полукружных каналов принимает участие ряд генов. Установлено, что ген *FGF10*, функционирует преимущественно при формировании каналных карманов, в формировании же вестибулярных мешочков его участие менее выражено [72]. Отмечается функциональное перекрывание *FGF10* с геном *FGF3* [73, 95]. Гены

*Sox2* и *Jagged1* также необходимы для образования и полукружных каналов, и их гребешков [16, 54]. Кроме того, выявлено, что в отсутствие белка glioblastoma3, кодируемого геном *Gli3*, горизонтальный карман не образуется, а у мутантов *Shh*<sup>-/-</sup> внешне нормальный горизонтальный карман не способен превращаться в латеральный канал [12]. Для морфогенеза вестибулярного аппарата мыши необходим также ген GATA binding protein 2 (*Gata2*). В его отсутствие полукружные каналы не достигают своего нормального размера, а окружающие их мезенхимные клетки не отсоединяются, чтобы сформировать перилимфатические пространства. Интересно, что данная мутация не влияет на образование перилимфатического пространства в канале слуховой улитки [44].

Известно, что в формировании полукружных каналов играют важную роль также гены семейства Bone morphogenetic proteins (BMPs) [21, 22, 38]. В морфогенезе канальных карманов, скорее всего, участвуют гены BMP4, 5 и 7, экспрессируемые на ранних стадиях развития. Эти гены, по-видимому, активируют другие гены: *Nkx5-1*, *Dlx5* и *SOHo*, непосредственно участвующие в формировании каналов [10]. Факторы BMPs, кроме того, важны для поддержания экспрессии гомеобоксных генов *msh homeobox* (*Msx1/Msx2*) и гена *nerve growth factor receptor* (*p75NGFR*) в сенсорных гребешках полукружных каналов [21]. Есть основание предполагать, что ген *BMP2* отвечает за последующий рост специфицированных гребешков [21].

У мышей за пролиферативный рост полукружных каналов отвечают гены *Nkx5-1*, *netrin*, *Otx-1*, *Dlx5* и *Neuron-derived orphan receptor 1* (*Nor-1*) [3, 64, 67, 74, 83]. Предполагается, что ген *netrin-1* индуцирует пролиферацию мезенхимных клеток, находящихся рядом с эпителием канальных карманов, и пролиферирующая мезенхима как бы «подталкивает» стенку отоциста к выпячиванию, приводя к формированию канальных карманов [83]. Влияя на клеточные перемещения и перестройку внеклеточного матрикса, белок netrin-1 может также вызывать удаление клеток из центральной части канальных карманов. Фактор *Nkx5-1* отвечает за размер домена экспрессии гена *netrin-1*. Поэтому гомеобоксный ген *Nkx5-1* и ген *Dlx5* под действием передачи сигналов BMP участвуют в предопределении клеточной гибели этой области карманов.

Показано также влияние на формирование полукружных каналов ферментов — киназы TOR (target of rapamycin) или Erk (Extracellular signal-regulated kinases) и митогеном активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen activated protein kinase), — контролирующих вхождение клеток в S-фазу митотического цикла и стимулирующих пролиферацию в вестибулярном сенсорном эпителии эмбрионов кур [94].

#### Спецификация нейросенсорных регионов

Процесс регионализации отвечает за выделение топологических регионов отического зачатка (или, другими словами, за закладку границ компартментов). Затем наступает качественно новый этап — это выделение и спе-

цификация клеток нейросенсорного домена, не признающего границ компартментов. Экспрессия гена *Fgf1* обнаруживается сначала во всём отическом бокале у эмбрионов мышей и кур [73, 95], затем постепенно исчезает из несенсорных регионов, концентрируясь в будущем нейросенсорном регионе [72, 73]. Предполагается, что за детерминацию судьбы всего нейросенсорного региона отвечает и ген *forkhead box G1* (*Foxg1*). Так, у мышей с мутацией в гене *Foxg1* были обнаружены серьёзные аномалии как иннервации улитки и вестибулярного аппарата, так и нарушения сенсорных участков [50], т.е. всего нейросенсорного региона. Молекулярные механизмы, лежащие в основе спецификации нейросенсорного участка, связаны и с сигнальными путями генов *Sox2*, *Six1*, *SoxB1* и *Notch*. Специфицированный регион характеризуется экспрессией ряда специфических молекул. Так, он продолжает экспрессировать адгезивные молекулы *serrate1*, *activated leukocyte cell adhesion molecule* (ALCAM) и *neural cell adhesion molecule* (NCAM) и N-cadherin и прекращает экспрессию молекул кадеринов E и B [39].

В общем нейросенсорном домене вычлняются затем предшественники кохлеовестибулярного ганглия (см. раздел «Нейрогенез») и клетки просенсорных доменов, являющиеся предшественниками сенсорных и поддерживающих клеток кохлеарного и вестибулярного аппаратов. В просенсорных доменах экспрессия гена *Eyes absent homolog 1* (*Eya1*) перекрывается с экспрессией гена *Sox2* [103]. Функция гена *Sox2* особенно важна для развития просенсорных доменов вестибулярного аппарата [54]. Следует отметить, что ген *Sox9* экспрессируется также во всех сенсорных доменах. Предопределяющим для всех сенсорных доменов является действие гена *Bmp4*, экспрессия которого предшествует в них экспрессии другого гена *Atoh1* (*Atonal Drosophila homolog 1*) [38, 67]. По-видимому, эти гены участвуют в выделении просенсорного домена. Затем этот домен оказывается маркированным экспрессией гена *brain-derived neurotrophic factor* (*Bdnf*).

Далее дифференциальная экспрессия определённых специфических генов начинает обнаруживаться не во всех сенсорных доменах, а избирательно в разных сочетаниях сенсорных доменов. В результате каждый сенсорный домен приобретает характерный для него набор молекул. Так, в результате дифференциальной экспрессии упомянутых выше генов *Sox2* и *Eya1* просенсорный домен подразделяется на регион, экспрессирующий или *Bmp4*, или *Lunatic fringe* (*Lfng*). Из *Bmp4*-позитивных клеток в дальнейшем возникают три гребешка полукружных каналов, тогда как из *Lfng*-экспрессирующих клеток — два сенсорных пятна сферического и эллиптического мешочков и орган Корти [25, 103]. Соответственно, ген *Otx1* экспрессируется исключительно в сенсорных доменах (гребешках) полукружных каналов [67, 68]. Напротив, ген нейротрофина *NT3* экспрессируется в сенсорных участках только улитки, сферического и эллиптического мешочков вестибулярного аппарата. Ген *Foxg1* отвечает за разделение общего сенсорного домена

на сенсорные гребешки ампул переднего и латерального полукружных каналов [50]. У мышей, нокаутных по гену *Gata3* или по генам *Six1* и *Shh* [102], нарушается формирование эллиптического и сферического мешочков. Установлено, что в формировании обеих сенсорных макул мешочков принимает участие ген *Fgf8* [65]. У некоторых из нокаутных мышей по генам *Hmx2*, *Hmx3*, *Otx1* и *Otx2* обнаруживается неполное разделение сенсорных макул мешочков [34, 67, 68]. Так как эти гены экспрессируются в несенсорной области эллиптического и сферического мешочков, то это указывает на роль окружающей несенсорной ткани в выделении презумптивных сенсорных участков макул. Установлено также, что у нулевых мутантов *Otx1*, и *Pax2* нарушается образование только сферического мешочка [67, 68], тогда как ген *Gata3* преимущественно экспрессируется в эллиптическом, но не в сферическом мешочке [51].

Дифференциальная экспрессия регуляторных генов в сенсорных участках в конечном итоге закрепляется в экспрессии разнообразных генов-мишеней, контролируемых разными клеточными функциями. Пока известна информация в основном о генах клеточной адгезии [39, 78]. С ранней спецификацией вестибулярных сенсорных участков связана и экспрессия нейротрофинового рецептора p75NTR [96].

Происходит формирование специфических сенсорных участков внутреннего уха, состоящих из сенсорных и опорных клеток. Поддерживающие клетки отличаются от дифференцированных сенсорных клеток темными овальными ядрами и большим количеством митохондрий. На их вершинах обнаруживается множество тонких цитоплазматических микроворсинок. Поверхность эпителиа макул покрыта особой студенистой отолитовой мембраной (*membrana statoconiorum*), которая, в свою очередь, покрыта слоем ушных камней, отолитов или статокониев (*statoconia*), представляющих собой неорганические кристаллические отложения. С помощью узкой искривлённой зоны, проходящей посередине и называемой стриолой (*striola*), каждая макула морфологически подразделяется на две области. Сенсорный эпителий ампул полукружных каналов, поддерживаемый возвышениями из соединительной ткани, расположенными поперечно продольной оси канала, образует гребень в каждом ампулярном расширении. Этот гребень венчает выпуклая, колоколообразная желатинозная масса, называемая куполом (*cupula gelatinosa*). Его длина достигает 1 мм. Ампулярный гребешок выстлан сенсорными волосковыми и поддерживающими клетками. Желатинозный купол, распространяющийся от поверхности гребешка к крыше и боковым стенкам мембранозного лабиринта, образует непроницаемую для жидкости перегородку, наполовину перекрывающую канал. При движении головы или ускоренном вращении всего тела купол под давлением эндолимфы легко изгибается подобно эластической мембране. Гены, ответственные за морфогенез гребней и макул, практически неизвестны.

### Спецификация волосковых клеток

После выделения индивидуальных сенсорных участков в них начинается спецификация на волосковые и поддерживающие клетки. В детерминации волосковых клеток участвуют различные транскрипционные факторы, секретируемые факторы, рецепторные тирозинкиназы, ингибиторы циклинзависимых киназ и связанные с мембранами сигнальные белки, такие, как Notch и лиганды Notch. Ген *Eya1* первоначально экспрессируется в предшественниках всех шести сенсорных регионов, но позднее во время дифференцировки сенсорных клеток его экспрессия ограничивается волосковыми клетками. Напротив, экспрессия гена *Sox2* ограничивается поддерживающими клетками [26, 103]. Ген же *Bmp4*, скорее всего, посредством генов *Bmp2* и *Dlx5*, обеспечивает дифференциальную экспрессию генов *LIM domain only 4* (*Lmo4*) и *Msx1* в сенсорной области гребешков и генов *Gata3* и рецептора гена *Ngf* (*p75Ngr*) в несенсорной части гребешков [22].

Предложена [36] следующая последовательность генетически контролируемых событий по формированию волосковых клеток мыши. Специфические ростовые факторы, такие, как heregulin, bFGF и BMP4, могут влиять на пролиферацию предшественников волосковых клеток (до стадии E11.5). Показано, что heregulin и его рецептор Her3 влияют на дифференцировку волосковых клеток, усиливая пролиферацию их предшественников. Затем белок p27 (Kip1) регулирует процесс завершения терминальных митозов (E11.5). Предопределение судьбы волосковых клеток и их первоначальная дифференцировка регулируются путём передачи сигналов Notch, (E14.5) [18, 33]. В то время как ген *Math1*, мышинный гомолог гена *atonal* дрозофилы, является позитивным регулятором дифференцировки волосковых клеток, гены *Hes1* и *Hes5* у млекопитающих действуют как негативные регуляторы [100, 101]. Делеция гена *Math1* приводит к снижению дифференцировки волосковых клеток улитки и вестибулярных органов [9], а его избыточная экспрессия — к продукции добавочных волосковых клеток. Этот ген существенно облегчает дифференцировку волосковых клеток эллиптического мешочка [99].

Последний этап развития волосковых клеток характеризуется образованием пучков стереоцилий, экспрессией некоторых кальцийсвязывающих белков, а также продукцией специфических ионных каналов и установлением синаптических связей. Эти события происходят у мышей между стадиями E15.5 и P21 при участии ряда транскрипционных факторов. POU-доменовый транскрипционный фактор Brain-specific homeobox/POU domain protein 3C (Brn3c), продукт гомеобоксного гена *BarH-like 1* (*Barhl1*) [58] и growth factor independent 1 (Gfi1) из семейства транскрипционных факторов с цинковыми пальцами необходимы для созревания и поддержания волосковых клеток. Данные гены, по-видимому, контролируются геном *Math1*.

Анализ нокаутных по гену *POU* domain, class 4, transcription factor 3 (*Pou4f3*) мышей показал, что этот ген не обязателен для детерминации волосковых клеток, но он необходим для некоторых аспектов дифференцировки и поддержания жизнеспособности волосковых клеток [97]. Предполагается, что гены *Gfi1* и *Lhx3* являются мишенями для фактора Pou4f3 [46].

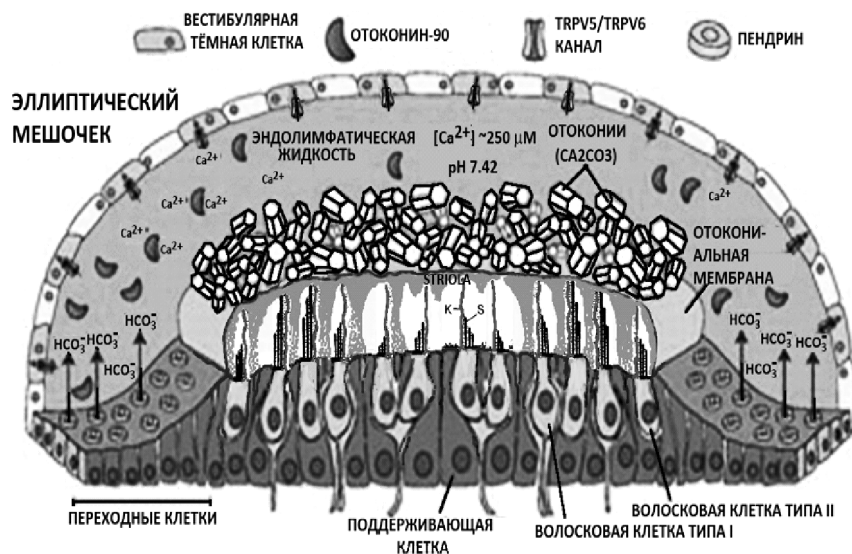
#### Характеристики сенсорных волосковых клеток

Как и в случае волосковых клеток органа Корти, на поверхности каждой вестибулярной волосковой клетки строго определённым образом располагаются киноцилия и пучок стереоцилий [7]. Известно, что на внешней поверхности клеток существует так называемый полисахаридный ворс, состоящий из протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов — гликокаликс. Гликокаликс покрывает каждую стереоцилию и киноцилию вестибулярных волосковых клеток по всей длине. Предполагается, что это покрытие играет важную роль в процессе механической трансдукции [90].

Макула сферического мешочка человека содержит около 18 тыс. волосковых клеток, а макула эллиптического мешочка — около 33 тыс. В макуле эллиптического мешочка пучки стереоцилий волосковых клеток расположены таким образом, что киноцилии в них зеркально симметрично обращены к срединной разделительной

зоне, стриоле (рисунк). В макуле же сферического мешочка киноцилии в пучках стереоцилий волосковых клеток обращены в противоположные стороны, прочь от разделяющей зоны симметрии. В горизонтальном полукружном канале пучки стереоцилий расположены так, что киноцилии в их пучках обращены в сторону эллиптического мешочка, а в вертикальных полукружных каналах противоположным образом. Предполагается, что поляризация пучков стереоцилий осуществляется с помощью механизмов плоскостной клеточной полярности [2]. Однако, несмотря на то, что расположение киноцилий и пучков стереоцилий в разных половинах макул вестибулярного эпителия является, по существу, асимметричным, расположение стержневых белков плоскостной клеточной полярности Prickle2 и Frizzled6 не является таким [27]. Следовательно, распределение этих белков не является здесь определяющим. Предполагается, что в поляризации киноцилии и пучка стереоцилий играют роль слипчивые соединения волосковых клеток с поддерживающими клетками, которые и обеспечивают структурную асимметрию поверхности волосковых клеток [28].

Киноцилия имеет обычную структуру подвижной реснички с базальным тельцем в основании и наличием дублетов микротрубочек по типу 2+9. Однако при этом отсутствуют внутренние динеиновые плечи, а в



Схематическое изображение эллиптического мешочка вестибулярного аппарата.

Стереоцилии (S) расположены на верхушке кутикулярной пластинки, расположенной на апикальной части волосковых клеток, тогда киноцилия (K) происходит из базального тельца в промежутке, лишённом кутикулы. Верхний конец киноцилии закреплён в желатинозном слое, нижняя часть которого представлена сетчатой структурой, доходящей до апикальных частей поддерживающих клеток. Волосковые клетки расположены зеркально симметрично по отношению к разделяющей макулу на две части стриоле (striola). В эллиптическом мешочке киноцилии всех волосковых клеток обращены к области striola, тогда как в сферическом мешочке они обращены противоположным образом. Каждый мешочек регистрирует колебания желатинозного слоя и вперёд, и назад, возбуждая одну группу стереоцилий и одновременно тормозя другую. Пучки стереоцилий сильно различаются по длине, увеличиваясь в зависимости от расстояния от срединной линии в каждой половине макулы. Для формирования отоконий отоконинальные белки, такие, как отоконин 90, секретируются в эндолимфу ещё до начала и во время зарождения и созревания отоконий, где они связывают ионы кальция, образуя биоминерал кальцит. Активность пендриновых каналов в группе переходных клеток эллиптического мешочка обеспечивает секрецию анионов  $\text{HCO}_3^-$  для поддержания нормального уровня кислотности (pH 7.42) эндолимфатической жидкости. Этот уровень кислотности позволяет осуществлять реабсорбцию кальция с помощью чувствительных к pH кальциевых каналов, TRPV5 и TRPV6, регулируя тем самым уровни кальция в эпителии полукружных каналов и в вестибулярных тёмных клетках.

дистальной части киноцилии отсутствует центральная пара микротрубочек. Киноцилия выступает из сегмента клеточной цитоплазмы, лишённого кутикулярной пластинки. Каждая волосковая клетка на апикальной поверхности содержит 50—100 малоподвижных стереоцилий, не являющихся настоящими ресничками. Они состоят из актиновых филамент, образующих с другими цитоскелетными белками паракристалл. В их образовании и жизнеобеспечении участвуют многочисленные белки, в том числе так называемые неконвенционные миозины.

В своём основании стереоцилии закреплены в кутикулярной пластинке с помощью довольно длинных корешков. Самые высокие стереоцилии располагаются ближе всего к киноцилии, последующие выстраиваются по длине ступенчатообразно. Кроме того, в макуле наблюдается изменчивость высоты киноцилии и пучков стереоцилий в зависимости от места их положения (рисунок). Строение и функция стереоцилий волосковых клеток слуховой улитки и генетический контроль их формирования подробно рассмотрены нами ранее. Поскольку они идентичны с таковыми для вестибулярного аппарата [23, 40, 41], мы не будем на этом останавливаться. Киноцилии разных органов отличаются несущественно, в них, скорее всего, действуют одни и те же транскрипционные факторы семейств FOXJ1 (forkhead box J1) и RFX (regulatory factor X) [88]. Отметим характерный для киноцилий белок *kinocilin* в вестибулярных волосковых клетках, важный для стабилизации в ней сети микротрубочек или везикулярного транспорта [57].

Принимая во внимание, что в органе Корти в зрелых волосковых клетках киноцилии теряются, а в вестибулярном аппарате сохраняются, можно предположить, что в вестибулярном аппарате им отведена какая-то определённая роль [58]. Отклонения киноцилий через верхушечные связи должны вызывать отклонение пучка стереоцилий, для чего киноцилии должны обладать жёсткостью и не гнуться [86]. Показано, что киноцилия ведёт себя как изотропный в поперечном отношении материал. Деформация, возникающая при отклонении киноцилии, в конечном итоге может сказываться также и на базальном тельце киноцилии, и на кутикулярной пластинке, в которую «встроены» стереоцилии [89]. Таким образом, киноцилия, вероятно, действует как механический рычаг, передающий перемещения слоя желатинозной мембраны, с которой она соединена, на стереоцилии, отклонения которых и обеспечивают механотрансдукцию в зрелых волосковых клетках.

#### *Механотрансдукция*

Вестибулярные волосковые клетки способны воспринимать механические осцилляции с разницей давления лишь в одну миллионную грамма [70]. По своему строению волосковые клетки подразделяются на два типа. Клетки первого типа (грушевидные) отличаются

округлым широким основанием, к которому примыкает нервное окончание, образующее вокруг него футляр в виде чаши. В кортиевом органе им соответствуют внутренние волосковые клетки. Клетки второго типа имеют призматическую форму. К их основаниям непосредственно примыкают точечные афферентные и эфферентные нервные окончания, образующие характерные синапсы. Эти клетки соответствуют наружным волосковым клеткам органа Корти. В вестибулярном аппарате волосковые клетки I-го типа в эллиптическом мешочке содержат почти вдвое большее количество стереоцилий, чем клетки II-го типа. Следовательно, они могут отличаться по механике движения пучков стереоцилий и величинам механоэлектрических трансдукционных токов [66]. Волосковые клетки I-го типа обнаруживают значительно меньше зависимость от витамина D белка, связывающего кальций (calcium-binding protein CaBP-28K), важного для трансдукции сигналов, чем клетки 2-го типа.

При смещении стереоцилий в сторону киноцилии клетка возбуждается, а если движение направлено в противоположную сторону, происходит торможение. В макулах различным образом поляризованные волосковые клетки (см. выше) собираются в 4 группы, благодаря чему во время скольжения отолитовой мембраны в одну сторону стимулируется только группа клеток, регулирующая тонус определённых мышц туловища; противоположно поляризованные группы клеток в это время находятся в заторможенном состоянии. Импульс, полученный от афферентного синапса, передаётся через вестибулярный нерв в соответствующие части вестибулярного анализатора. Отклонение купола, возникающее при движении эндолимфы над гребешками полукружных каналов, стимулирует их волосковые клетки и вызывает рефлекторный ответ той части скелетной мускулатуры, которая выправляет положение тела и регулирует движение глазных мышц.

Как и в органе Корти, в вестибулярной системе отклонение пучков стереоцилий открывает ионные трансдукционные каналы, расположенные на кончиках стереоцилий, в результате чего катионы (в основном ионы  $K^+$ ) поступают в волосковую клетку, генерируя рецепторный потенциал. В результате происходит превращение механических движений стереоцилий в электрический импульс (механоэлектрическая трансдукция). Этот импульс передаётся далее нервным волокнам посредством нейротрансмиттеров. Удаление излишка  $K^+$  из волосковых клеток после деполяризации осуществляется через ионные каналы *Kcnpq4*. Ионы калия передаются далее окружающим поддерживающим клеткам предположительно посредством котранспортёра *Kcc4*, кодируемого геном *Slc12a7*. Затем с помощью калиевых каналов, состоящих из субъединиц *Kcnpq1* (alpha) и *Kcnp1*, вестибулярные тёмные клетки секретируют  $K^+$  обратно в эндолимфу.

### Нейрогенез

Возникновение отических нейронов связано, во-первых, со спецификацией отических предшественников в нейросекреторном домене отического пузырька, во-вторых, с вычленением презумптивных нейробластов в кохлеовестибулярный ганглий и с дифференцировкой нейронов, иннервирующих вестибулярный и улитковый сенсорные органы. Каждая ступень этого процесса характеризуется экспрессией определённого набора транскрипционных факторов. О выделении нейросенсорного домена говорилось выше. Предполагается, что нейроны и сенсорные клетки происходят от общего предшественника [56]. Для ранних ступеней отического нейрогенеза критическими являются три семейства ростовых факторов: fibroblast growth factors (FGFs); нейротрофины, NGF-related neurotrophins (NTs) и факторы, родственные инсулину, в частности insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [8, 19].

Вычленение предшественников отических нейронов начинается на стадии перехода от отического бокала к пузырьку. Пик миграции нейробластов из отического пузырька приходится на момент закрытия отического бокала. В клетках, локализованных в месте выделения, и в выделившихся нейробластах интенсивно экспрессируется LIM гомеодоменный транскрипционный фактор Islet-1/2 [19]. Вычленение нейробластов у эмбрионов кур происходит на границе доменов экспрессии генов *FGF8* и *Otx2* [47]. При этом оно сопровождается дифференциальной экспрессией молекул клеточной адгезии NCAM, BEN, и N-cadherin [69]. Вскоре после выделения нейробласты начинают экспрессировать белок L1 [39]. Время экспрессии L1 коррелирует с началом роста нейритов. Как известно, миграция и терминальные митозы возникают в вестибулярном ганглии раньше, чем в кохлеарном, что соответствует более ранней дифференцировке вестибулярных нейронов.

Для перехода от пролиферативного состояния к инициации дифференцировки нейронов и образованию нейритов критическим может быть наличие ростовых факторов IGF-1 и FGF2 [17, 19]. Ген *NeuroD* способствует выходу клеток предшественников нейробластов из клеточного цикла и их дифференцировке в нейроны. Ранней экспрессии нейральных генов предшествует экспрессия молекулы клеточной адгезии BEN (ALCAM) [39]. Незрелые клетки ранних ганглиев экспрессируют также и другие маркёры дифференцировки, такие, как нейронспецифический  $\beta$ -tubulin класса III (Tuj1) и маркёры пролиферации такие, как proliferating cell nuclear antigen (PCNA) и фосфогистон H3 [19], FGF10 или Lfng [25]. Незрелые предшественники нейронов являются постмитотическими, но окончательно они всё-таки ещё не дифференцированы. В них происходит подавление экспрессии большинства более ранних нейрональных генов и начинается экспрессия другого набора маркёров, связанных с образованием отростков нейронов — нейритов и с обеспечением жизнеспособности клеток. К последним относятся ген *fasciculin G4*, ген ассоциированного с нейрофиламентами антигена 3A10 и ген receptor tropomyosin-related kinase (*TrkB/TrkC*). Эти рецеп-

торы для генов *NT-3 (TrkC)* и *BDNF (TrkB)* обнаруживаются в вестибулярных нейронах на протяжении всего нейрогенеза и у взрослых [31, 75]. Обнаружено, что экспрессия рецепторных киназ TrkB и TrkC у мутантов *NeuroD* подавлена [55].

После разделения кохлеовестибулярного ганглия на два дочерних ядра жизнеспособность и дифференцировка кохлеарного ганглия в основном зависит от функции гена нейротрофина *NT-3*, вестибулярного же ганглия — от *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* [5]. Pou-доменный фактор Pou4f1 (Brn3a) активирует ген нейротрофиновой рецепторной киназы *Ntrk2*, функция которого необходима для поддержания жизнеспособности нейронов [35]. В вестибулярной системе экспериментальная замена *Bdnf* на *Nt-3* оказывала защищающее действие на большую часть вестибулярных нейронов [6]. Однако при этом в ампулярных гребешках наблюдалось отсутствие иннервации, а иннервация макул мешочков сохранялась лишь частично, т.е. нейроны теряют способность находить свои волосковые клетки. После иннервации соответствующих мишеней нейроны развивающегося вестибулярного ганглия обнаруживают чувствительность к нейротрофному фактору glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) [45].

### Вестибулярный анализатор

Периферические отростки нейронов вестибулярного ганглия Скарпе, располагающегося во внутреннем слуховом проходе, идут к сенсорным клеткам мешочков и полукружных каналов, а центральные отростки составляют вестибулярную часть VIII черепного нерва. Его ветви идут к нейронам ядер продолговатого мозга: латерального ядра Дейтерса; медиального, треугольного ядра Швальбе; верхнеуглового ядра Бехтерева и нисходящих ядер Роллера. Некоторые ядра получают только первичные вестибулярные афферентные веточки, но большинство воспринимает также афферентные веточки из мозжечка, ретикулярной формации, спинного мозга и контралатеральных вестибулярных ядер.

Связи ядерного вестибулярного комплекса:

1. Вестибулоспинальные — от латеральных ядер к двигательным ядрам спинного мозга. Эти волокна заканчиваются вблизи клеток передних рогов на всех уровнях спинного мозга и обеспечивают рефлексы мышц туловища и ног;
2. Вестибулоглазодвигательные — от медиального и нисходящего ядер — перекрещенный путь, от верхнего ядра — неперекрещенный путь, через систему заднего продольного пучка к глазодвигательным ядрам;
3. Вестибуловегетативные (вестибулоретикулярные) — от медиального ядра к ядрам блуждающего нерва, диэнцефальной области и т.д.;
4. Вестибуломозжечковые — от нисходящих вестибулярных ядер через нижнюю ножку мозжечка до ядер мозжечка;
5. Вестибулоретикулярные — от всех ядер через систему вертикальных волокон к зрительному бугру, далее рассеянно к височной доле коры.

### Формирование костного лабиринта

Костный лабиринт внутреннего уха формируется в процессе дифференцировки периотической мезенхимы. Его образование — результат взаимных эпителиально-мезенхимных взаимодействий. Известен ряд генов, экспрессирующихся в местах таких взаимодействий. В периотической мезенхиме, прежде всего, наблюдается экспрессия гена *Tbx1*. Ген *Shh* также играет важную функциональную роль в формировании отической капсулы. Возможно, что гены *Shh* и *Fgf2* действуют в периотической мезенхиме совместно, инициируя хондрогенез вентральной части отической капсулы, непосредственно осуществляемый с помощью генов *Brn4* и *Tbx1* [60, 79]. У мышей белок *Vmp4* хотя и локализуется в отическом эпителии, во время морфогенеза внутреннего уха, секретируется в периотическую мезенхиму, индуцируя и регулируя хондрогенез отической капсулы [60]. Возможно, что ген *Vmp4* регулирует функции генов *Msx1/Msx2*, которые у млекопитающих экспрессируются как раз в зонах взаимодействия отического эпителия и периотической мезенхимы [81].

### Образование желатинозных мембран и отокониев

Как отмечалось выше, к неклочным структурам внутреннего уха относятся желатинозные мембраны, купола, покрывающие гребешки в ампулах полукружных каналов, отолитические мембраны, покрывающие макулы в эллиптическом и сферическом мешочках, и текториальная мембрана, покрывающая орган Корти. В каждом сенсорном эпителии эти бесклочные структуры, образуемые посредством так называемых матричных белков, выполняют свои специфические функции. Помимо коллагенов в число компонентов матричных белков входят отогелин (otogelin) [24], отоанкорин (otoanconin) [104] и отоконин OC90/95 [92]. Отоанкорин, по-видимому, секретируется сенсорным эпителием и накапливается во внутреннем слое мембраны. Белок отоконин OC90/95 синтезируется несенсорным эпителием обоих мешочков, полукружных каналов и улитки и секретируется в эндолимфу [92], но используется он только на наружной поверхности отолитической мембраны для продукции отокониев. Поверх отолитической мембраны обнаруживается также белок отопетрин 1 (Otop1) [49, 87], не являющийся матричным, мРНК которого экспрессируется сенсорным эпителием. Такая локализация отопетрина1 обеспечивает его взаимодействие с отоконином OC90/95 [91] или другими отоконинальными матричными белками [87].

Для образования отокониев (отолитов) важны осмотические свойства эндолимфатической жидкости. Пендрин, являющийся членом семейства транспортёров solute carrier protein (SLC), как известно, экспрессируется в переходном слое клеток, которые окружают сенсорный эпителий мешочков (рисунк), он транспортирует несколько отличающихся анионов, включая  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , и остаток муравьиной кислоты (formate) [84, 85].

Функционируя во внутреннем ухе в качестве транспортера ионов  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , он переносит бикарбонат, нейтрализующий ионы  $\text{H}^+$ , в эндолимфу, способствуя её забуфериванию и сохранению нормального pH. С помощью  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы плазматической мембраны (Pmca2) регулируется внутриклеточная концентрация свободного  $\text{Ca}^{2+}$  путём выведения его излишков из волосковых клеток в эндолимфу. Считается, что этот кальций используется для образования и поддержания отокониев [98]. Напротив, кальциевые ионные каналы *Tgrv5* и *Tgrv6* эпителиальных клеток преддверия и улитки резорбируют излишки ионов кальция из эндолимфы. Активность этих каналов ингибируется низким pH эндолимфы.

Формирование ушных камней, отокониев, происходит вне клеток и поэтому зависит от секреции в эндолимфатическое пространство компонентов, необходимых для их сборки [48], в частности ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Отоконии состоят из бикарбоната кальция и скрепляющего белка отоконина. Отоконии из кальцита впервые появляются во внутреннем ухе амфибий, при этом кальцитовые кристаллы обнаруживаются в эллиптическом мешочке, а арагонитовые отоконии — в сферическом мешочке и эндолимфатическом мешочках. Хрящекостные рыбы имеют ватеритовые и/или арагонитовые кристаллы, костистые (teleostean) рыбы имеют только арагонитовые отолиты, а млекопитающие и птицы — отоконии исключительно из кальцита. У млекопитающих каркасным белком служит отоконин 90. Он секретируется в эндолимфу поддерживающими клетками несенсорного эпителия, а резорбируется с помощью тёмных клеток [29]. Таким образом, осуществляется медленное замещение состава отокониев.

Зачатки отокониев у мыши обнаруживаются на эмбриональной стадии E14.5, после чего начинается интенсивный рост минералов с максимальной скоростью кальцификации на стадии E15-16. В постнатальном периоде, на 7-й день, отоконии достигают своего окончательного размера. Главной неорганической фракцией отокониев у птиц и млекопитающих является кальцит, главным стержневым белком отокония — отоконин 90, известный также как отоконин 95 [91]. Он составляет более 90% массы отокония, характеризуется большими количествами отрицательно заряженных аминокислотных остатков и имеет два региона гомологии с секреторной фосфолипазой A2 (PLA2). Гомологичный PLA2 домен белка Oc90 лишён ферментативной активности, но обладает функцией связывания кальция [76]. Тонкий баланс между органическими и неорганическими компонентами отоконий, включая их пространственное и временное распределение, предопределяет скорость роста, форму и состав минерала кальцита, что является определяющим для создания оптимальной массы, лежащей поверх каждой индивидуальной волосковой клетки и важно для её корректной стимуляции. У мышей дикого типа белок отоконин 90 секретируется в эндолимфу

до образования зародышей отоконий и участвует в росте этих крошечных минералов [87]. Считается, что локальному расположению зародышей отокониев только на отокониевых мембранах способствует белок отоптерин 1 [49, 87].

Зависимость формирования отолитов (аналогов отоконий) у рыб от функции первичных подвижных ресничек клеток вестибулярного эпителия обнаруживается уже на стадии отического пузырька [37].

### Заключение

Итак, многочисленные гомеобоксные гены участвуют в формировании компартментов отического зачатка. После компартиментализации поэтапно происходят спецификация и дифференцировка определённых типов клеток вестибулярного аппарата. При этом некоторые сигнальные системы и некоторые гены могут действовать на нескольких разных этапах морфогенетического развития. Например, сигналы ретиноевой кислоты и активность генов *Shh*, *Wnt*, *Gbx2*, *BMPs*, *Nkx5-1*, *Dlx5* участвуют в процессах не только регионализации, но и спецификации и морфогенеза вестибулярных структур. Это обстоятельство усложняет понимание сути соответствующих процессов спецификации и дифференцировки. Следует отметить, что пока речь идёт в основном о составлении списков генов, экспрессирующихся на разных этапах и в разных частях вестибулярного аппарата, тогда как наши знания относительно молекулярных механизмов действия таких генов минимальны. Несмотря на общее происхождение и общие морфогенетические процессы, лежащие в основе развития слуховой и вестибулярной систем [1, 2], морфологически и функционально они различаются. Однако в основе функционирования обеих систем лежат сенсорные волосковые клетки, организованные, в целом, сходным образом, с одинаковым механизмом механотрансдукции. Благодаря этому общему звену в структуре вестибулярной и слуховой систем некоторые мутационные изменения затрагивают одновременно обе эти системы. Мутации, влияющие на морфогенез вестибулярного аппарата, будут рассмотрены в отдельной статье.

### Список литературы

1. Мглинец В.А. Генетика морфогенеза внутреннего уха позвоночных // Медицинская генетика. — 2010. — Т. 9(5). — С. 3—11.
2. Мглинец В.А. Генетические механизмы формирования слуховой улитки и кортиева органа // Медицинская генетика. — 2011. — Т. 10(5). — С. 3—14.
3. Acampora D., Merlo G.R., Paleari L. et al. Craniofacial, vestibular and bone defects in mice lacking the Distal-less-related gene *Dlx5* // Development. — 1999. — Vol. 126. — P. 3795—3809.
4. Adamska M., Herbrand H., Adamski M. et al. FGFs control patterning of the inner ear but are not able to induce the full ear program // Mech. Dev. — 2001a. — Vol. 109. — P. 303—313.
5. Adamson C.L., Reid M.A., Davis R.L. Opposite actions of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on firing features and ion channel composition of murine spiral ganglion neurons // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22. — P. 1385—1396.
6. Agerman K., Hjerling-Lefler J., Blanchard M.P. et al. BDNF gene replacement reveals multiple mechanisms for establishing neurotrophin specificity during sensory nervous system development // Development. — 2003. — Vol. 130. — P. 1479—1491.
7. Axelrod J.D. Basal bodies, kinocilia and planar cell polarity // Nature Genetics. — 2008. — Vol. 40. — P. 10—11.
8. Begbie J., Ballivet M., Graham A. Early steps in the production of sensory neurons by the neurogenic placodes // Mol. Cell Neurosci. — 2002. — Vol. 21. — P. 502—511.
9. Bermingham N.A., Hassan B.A., Price S.D. et al. Math1: An essential gene for the generation of inner ear hair cells // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1837—1841.
10. Bober E., Rinkwitz S., Herbrand H. Molecular basis of otic commitment and morphogenesis: A role for homeodomain-containing transcription factors and signaling molecules // Current Topics in Developmental Biology. — 2003. — Vol. 57. — P. 151—175.
11. Bok J., Bronner-Fraser M., Wu D.K. Role of the hindbrain in dorsoventral but not anteroposterior axial specification of the inner ear // Development. — 2005. — Vol. 132. — P. 2115—2124.
12. Bok J., Dolson D.K., Hill P. et al. Opposing gradients of Gli repressor and activators mediate Shh signaling along the dorsoventral axis of the inner ear // Development. — 2007. — Vol. 134. — P. 1713—1722.
13. Boka J., Raftb S., Konga K.-A. et al. Transient retinoic acid signaling confers anterior-posterior polarity to the inner ear // PNAS. — 2011. — Vol. 108(1). — P. 161—166.
14. Brigande J.V., Iten L.E., Fekete D. A fate map of chick otic cup closure reveals lineage boundaries in the dorsal otocyst // Dev. Biol. — 2000a. — Vol. 227. — P. 256—270.
15. Brigande J.V., Kiernan A.E., Gao X. et al. Molecular genetics of pattern formation in the inner ear: do compartment boundaries play a role? // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 11700—11706.
16. Brooker R., Hozumi K., Lewis J. Notch ligands with contrasting functions: Jagged1 and Delta1 in the mouse inner ear // Development. — 2006. — Vol. 133. — P. 1277—1286.
17. Brumwell C.L., Hossain W.A., Morest D.K., Bernd P. Role for basic fibroblast growth factor (FGF-2) in tyrosine kinase (TrkB) expression in the early development and innervation of the auditory receptor: In vitro and in situ studies // Exp. Neurol. — 2000. — Vol. 162. — P. 121—145.
18. Bryant J., Goodyear R.J., Richardson G.P. Sensory organ development in the inner ear: Molecular and cellular mechanisms // Br. Med. Bull. — 2002. — Vol. 63. — P. 39—57.
19. Camarero G., Leon Y., Villar A. et al. Insulin-like growth factor 1 is required for survival of transit-amplifying neuroblasts and differentiation of otic neurons // Dev. Biol. — 2003. — Vol. 262(2). — P. 242—253.
20. Cantos R., Cole L.K., Acampora D. et al. Patterning of the mammalian cochlea // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 11707—11713.
21. Chang W., Nunes F.D., De Jesus-Escobar J.M. et al. Ectopic noggin blocks sensory and nonsensory organ morphogenesis in the chicken inner ear // Dev. Biol. — 1999. — Vol. 216. — P. 369—381.
22. Chang W., Lin Z., Kulesa H. et al. *Bmp4* is essential for the formation of the vestibular apparatus that detects angular head movements // PLoS Genetics. — 2008. — Vol. 4: e1000050.
23. Ciuman R.R. Auditory and vestibular hair cell stereocilia: relationship between functionality and inner ear disease // J. Laryngology & Otology. — 2011. — Vol. 125. — P. 991—1003.

24. Cohen-Salmon M., El-Amraoui A., Leibovici M., Petit C. Otogelin: a glycoprotein specific to the acellular membranes of the inner ear // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 14450–14455.
25. Cole L.K., Le Roux I., Nunes F. et al. Sensory organ generation in the chicken inner ear: Contributions of bone morphogenetic protein 4, serrate 1, and lunatic fringe // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 424. — P. 509–520.
26. Dabdoub A., Puligilla C., Jones J.M. et al. Sox2 signaling in prosensory domain specification and subsequent hair cell differentiation in the developing cochlea // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105. — P. 18396–18401.
27. Deans M.R., Antic D., Suyama K. et al. Asymmetric distribution of prickle-like 2 reveals an early underlying polarization of vestibular sensory epithelia in the inner ear // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 3139–3147.
28. Denman-Johnson K., Forge A. Establishment of hair bundle polarity and orientation in the developing vestibular system of the mouse // *J. Neurocytol.* — 1999. — Vol. 28(10–11). — P. 821–835.
29. Dror A.A., Politi Y., Shahin H. et al. Calcium Oxalate Stone Formation in the Inner Ear as a Result of an Slc26a4 Mutation // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285(28). — P. 21724–21735.
30. Elkan-Miller T., Ulitsky I., Hertzano R. et al. Integration of Transcriptomics, Proteomics, and MicroRNA Analyses Reveals Novel MicroRNA Regulation of Targets in the Mammalian Inner Ear // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6(4). — P. e18195.
31. Farinas I., Jones K.R., Tessarollo L. et al. Spatial shaping of cochlear innervation by temporally regulated neurotrophin expression // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 6170–6180.
32. Fekete D.M., Homburger S.A., Waring M.T. et al. Involvement of programmed cell death in morphogenesis of the vertebrate inner ear // *Development.* — 1997. — Vol. 124. — P. 2451–2461.
33. Fekete D.M., Wu D.K. Revisiting cell fate specification in the inner ear // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 35–42.
34. Fritzsche B., Signore M., Simeone A. *Otx1* null mutant mice show partial segregation of sensory epithelia comparable to lamprey ears // *Dev. Genes Evol.* — 2001. — Vol. 211. — P. 388–396.
35. Fritzsche B., Tessarollo L., Coppola E., Reichardt L.F. Neurotrophins in the ear: their roles in sensory neuron survival and fiber guidance // *Prog. Brain Res.* — 2004. — Vol. 146. — P. 265–278.
36. Gao W.-Q. Hair cell development in higher vertebrates // *Current Topics in Developmental Biology.* — 2003. — Vol. 57. — P. 293–319.
37. Gap C., Wang G., Amack J.D., Mitchell D.R. *Odal6/Wdr69* Is Essential for Axonemal Dynein Assembly and Ciliary Motility During Zebrafish Embryogenesis // *Dev. Dyn.* — 2010. — Vol. 239. — P. 2190–2197.
38. Gerlach L.M., Hutson M.R., Germiller J.A. et al. Addition of the BMP antagonist, noggin, disrupts avian inner ear development // *Development.* — 2000. — Vol. 127. — P. 45–54.
39. Goodyear R.J., Kwan T., Oh S.H. et al. The cell adhesion molecule BEN defines a prosensory patch in the developing avian otocyst // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 434. — P. 275–288.
40. Goodyear R.J., Forge A., Legan P.K., Richardson G.P. Symmetric distribution of cadherin 23 and protocadherin 15 in the kinociliar links of avian sensory hair cells // *J. Compar. Neurology.* — 2010. — Vol. 518(21). — P. 4288–4297.
41. Grati M., Kachar B. Myosin VIIa and sans localization at stereocilia upper tip-link density implicates these Usher syndrome proteins in mechanotransduction // *PNAS.* — 2011. — Vol. 108(28). — P. 11476–11481.
42. Hammond K.L., Loynes H.E., Folarin A.A. et al. Hedgehog signalling is required for correct anteroposterior patterning of the zebrafish otic vesicle // *Development.* — 2003. — Vol. 130. — P. 1403–1417.
43. Hashino E., Dolnick R.Y., Cohan C.S. Developing vestibular ganglion neurons switch trophic sensitivity from BDNF to GDNF after target innervation // *J. Neurobiol.* — 1999a. — Vol. 38. — P. 414–427.
44. Haugas M., Lillevali K., Hakanen J., Salminen M. *Gata2* Is Required for the Development of Inner Ear Semicircular Ducts and the Surrounding Perilymphatic Space // *Dev. Dyn.* — 2010. — Vol. 239. — P. 2452–2469.
45. Herbrand H., Guthrie S., Hadrys T. et al. Two regulatory genes, *cNkx5-1* and *cPax2*, show different responses to local signals during otic placode and vesicle formation in the chick embryo // *Development.* — 1998. — Vol. 125. — P. 645–654.
46. Hertzano R., Dror A.A., Montcouquiol M. et al. *Lhx3*, a LIM domain transcription factor, is regulated by *Pou4f3* in the auditory but not in the vestibular system // *Eur. J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 25. — P. 999–1005.
47. Hidalgo-Sanchez M., Alvarado-Mallart R., Alvarez I.S. *Pax2*, *Otx2*, *Gbx2* and *Fgf8* expression in early otic vesicle development // *Mech. Dev.* — 2000. — Vol. 95. — P. 225–229.
48. Hughes I., Thalmann I., Thalmann R., Ornitz D.M. Mixing model systems: using zebrafish and mouse inner ear mutants and other organ systems to unravel the mystery of otoconial development // *Brain Res.* — 2006. — Vol. 1091. — P. 58–74.
49. Hughes I., Binkley J., Hurle B.B. Identification of the Otopetrin Domain, a conserved domain in vertebrate otopetrins and invertebrate otopetrin-like family members // *BMC Evolutionary Biology.* — 2008. — Vol. 8. — P. 4.
50. Hwang C.H., Simeone A., Lai E., Wu D.K. *Foxg1* is required for proper separation and formation of sensory cristae during inner ear development // *Dev. Dyn.* — 2009. — Vol. 238. — P. 2725–2734.
51. Karis A., Pata I., Van Doorninck J.H. et al. Transcription factor *GATA-3* alters pathway selection of olivocochlear neurons and affects morphogenesis of the ear // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 429. — P. 615–630.
52. Kawakami Y., Capdevila J., Buscher D. et al. WNT signals control FGF-dependent limb initiation and AER induction in the chick embryo // *Cell.* — 2001. — Vol. 104. — P. 891–900.
53. Kiernan A.E., Steel K.P., Fekete D.M. Development of the mouse inner ear // *Mouse Development: Patterning Morphogenesis and Organogenesis* / J. Rossant, P. Tam, Eds. — 2002. — P. 539–566. — San Diego: Academic Press.
54. Kiernan A.E., Pelling A.L., Leung K.K. et al. *Sox2* Is Required for Sensory Organ Development in the Mammalian Inner Ear // *Nature.* — 2005. — Vol. 434(7036). — P. 1031–1035.
55. Kim W.Y., Fritzsche B., Serls A. et al. *NeuroD*-null mice are deaf due to a severe loss of the inner ear sensory neurons during development // *Development.* — 2001. — Vol. 128. — P. 417–426.
56. Lang H., Fekete D.M. Lineage analysis in the chicken inner ear shows differences in clonal dispersion for epithelial, neuronal, and mesenchymal cells // *Dev. Biol.* — 2001. — Vol. 234. — P. 120–137.
57. Leibovici M., Verpy E., Goodyear R.J. et al. Initial characterization of kinocilin, a protein of the hair cell kinocilium // *Hearing Research.* — 2005. — Vol. 203(1–2). — P. 144–153.
58. Li S., Price S.M., Cahill H., Ryugo D.K. et al. Hearing loss caused by progressive degeneration of cochlear hair cells in mice deficient for the *Barhl1* homeobox gene // *Development.* — 2002. — Vol. 129. — P. 3523–3532.
59. Lin Z., Cantos R., Patente M., Wu D.K. *Gbx2* is required for the morphogenesis of the mouse inner ear: a downstream candidate of hindbrain signaling // *Development.* — 2005. — Vol. 132. — P. 2309–2318.

60. Liu W., Oh S.H., Kang Y. et al. Bone morphogenetic protein 4 (BMP4): a regulator of capsule chondrogenesis in the developing mouse inner ear // *Dev. Dyn.* — 2003. — Vol. 226. — P. 427–438.
61. Mahmood R., Mason I.J., Morriss-Kay G.M. Expression of Fgf-3 in relation to hindbrain segmentation, otic pit position and pharyngeal arch morphology in normal and retinoic acid-exposed mouse embryos // *Anat. Embryol.* — 1996. — Vol. 194. — P. 13–22.
62. Martin P., Swanson G.J. Descriptive and experimental analysis of the epithelial remodellings that control semicircular canal formation in the developing mouse inner ear // *Dev. Biol.* — 1993. — Vol. 159. — P. 549–558.
63. McKay I.J., Lewis J., Lumsden A. The role of FGF-3 in early inner ear development: An analysis in normal and kreisler mutant mice // *Dev. Biol.* — 1996. — Vol. 174. — P. 370–378.
64. Merlo G.R., Paleari L., Mantero S. et al. The Dlx5 homeobox gene is essential for vestibular morphogenesis in the mouse embryo through a BMP4-mediated pathway // *Dev. Biol.* — 2002. — Vol. 248. — P. 157–169.
65. Meyers E.N., Lewandoski M., Martin G.R. An Fgf8 mutant allelic series generated by Cre- and Flp-mediated recombination // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 18. — P. 136–141.
66. Moravec W.J., Peterson E.H. Differences Between Stereocilia Numbers on Type I and Type II Vestibular Hair Cells // *J. Neurophysiol.* — 2004. — Vol. 92(5). — P. 3153–3160.
67. Morsli H., Choo D., Ryan A., Johnson R., Wu D.K. Development of the mouse inner ear and origin of its sensory organs // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 3327–3335.
68. Morsli H., Tuorto F., Choo D. et al. Otx1 and Otx2 activities are required for the normal development of the mouse inner ear // *Development.* — 1999. — Vol. 126. — P. 2335–2343.
69. Mothe A.J., Brown I.R. Expression of mRNA encoding extracellular matrix glycoproteins SPARC and SC1 is temporally and spatially regulated in the developing cochlea of the rat inner ear // *Hear Res.* — 2001. — Vol. 155. — P. 161–174.
70. Narins P.M., Lewis E.R. The vertebrate ear as an exquisite seismic sensor // *J. Acoust. Soc. Am.* — 1984. — Vol. 76. — P. 1384–1387.
71. Pasqualetti M., Neun R., Davenne M., Rijli F.M. Retinoic acid rescues inner ear defects in *Hoxa1* deficient mice // *Nature genetics.* — 2001. — Vol. 29(1). — P. 34–39.
72. Pauley S., Wright T.J., Pirvola U. Expression and function of FGF10 in mammalian inner ear development // *Dev. Dyn.* — 2003. — Vol. 227. — P. 203–215.
73. Pirvola U., Spencer-Dene B., Xing-Qun L. et al. FGF/FGFR-2(IIIb) signaling is essential for inner ear morphogenesis // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 6125–6134.
74. Ponnio T., Burton Q., Pereira F.A. The nuclear receptor Nor-1 is essential for proliferation of the semicircular canals of the mouse inner ear // *Mol. Cell. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 935–945.
75. Postigo A., Calella A.M., Fritsch B. et al. Distinct requirements for TrkB and TrkC signaling in target innervation by sensory neurons // *Genes Dev.* — 2002. — Vol. 16. — P. 633–645.
76. Pote K.G., Ross M.D. Each Otoconia polymorph has a protein unique to that polymorph // *Comp. Biochem. Physiol. B.* — 1991. — Vol. 98. — P. 287–295.
77. Raft S., Nowotschin S., Liao J., Morrow B.E. Suppression of neural fate and control of inner ear morphogenesis by Tbx1 // *Development.* — 2004. — Vol. 131. — P. 1801–1812.
78. Raphael Y., Volk T., Crossin K.L. et al. The modulation of cell adhesion molecule expression and intercellular junction formation in the developing avian inner ear // *Dev. Biol.* — 1988. — Vol. 128. — P. 222–235.
79. Riccomagno M.M., Martinu L., Mulheisen M. et al. Specification of the mammalian cochlea is dependent on Sonic hedgehog // *Genes Dev.* — 2002. — Vol. 16. — P. 2365–2378.
80. Riccomagno M.M., Takada S., Epstein D.J. Wnt-dependent regulation of inner ear morphogenesis is balanced by the opposing and supporting roles of Shh // *Genes Dev.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1612–1623.
81. Robledo R.F., Lufkin T. Dlx5 and Dlx6 homeobox genes are required for specification of the mammalian vestibular apparatus // *Genesis.* — 2006. — Vol. 44. — P. 425–437.
82. Romand R. The Roles of Retinoic Acid during Inner Ear Development 2003 // *Current Topics in Developmental Biology.* — 2003. — Vol. 57. — P. 261–291.
83. Salminen M., Meyer B.I., Bober E., Gruss P. Netrin 1 is required for semicircular canal formation in the mouse inner ear // *Development.* — 2000. — Vol. 127. — P. 13–22.
84. Scott D.A., Karniski L.P. Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes mediates chloride/formate exchange // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. 207–211.
85. Soleimani M., Greeley T., Petrovic S. et al. Pendrin: an apical Cl<sup>-</sup>/OH<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger in the kidney cortex // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. F356–F364.
86. Spoon C., Grant W. Biomechanics of hair cell kinocilia: experimental measurement of kinocilium shaft stiffness and base rotational stiffness with Euler–Bernoulli and Timoshenko beam analysis // *J. Exp. Biol.* — 2011. — Vol. 214. — P. 862–870.
87. Thalmann R., Ignatova E., Kachar B. et al. Development and maintenance of otoconia: biochemical considerations // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 942. — P. 162–178.
88. Thomas J., Morle L., Soulaie F. et al. Transcriptional control of genes involved in ciliogenesis: a first step in making cilia // *Biol. Cell.* — 2010. — Vol. 102 (9). — P. 499–513.
89. Tumarkin A. Stereocilia versus kinocilia. Part II: The vestibular sensors // *J. Laryngol. Otol.* — 1986. — Vol. 100. — P. 1107–1114.
90. Valk W.L., Oei M.L.Y.M., Segenhout J.M. et al. The Glycolyx and Stereociliary Interconnections of the Vestibular Sensory Epithelia of the Guinea Pig // *ORL.* — 2002. — Vol. 64. — P. 242–246.
91. Verpy E., Leibovici M., Petit C. Characterization of otoconin-95, the major protein of murine otoconia, provides insights into the formation of these inner ear biominerals // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1999. — Vol. 96. — P. 529–534.
92. Wang Y., Kowalski P.E., Thalmann I. et al. Otoconin-90, the mammalian otoconial matrix protein contains two domains of homology to secretory phospholipase A2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 15345–15350.
93. Wang W., Chan E.K., Baron S., Van De Water T. Hmx2 homeobox gene control of murine vestibular morphogenesis // *Development.* — 2001. — Vol. 128. — P. 5017–5029.
94. Witte M.C., Montcouquiol M., Corwin J.T. Regeneration in avian hair cell epithelia: Identification of intracellular signals required for S-phase entry // *Eur. J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 14. — P. 829–838.
95. Wright T.J., Mansour S.L. Fgf3 and Fgf10 are required for mouse otic placode induction // *Development.* — 2003. — Vol. 130. — P. 3379–3390.
96. Wu D.K., Oh S.H. Sensory organ generation in the chick inner ear // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 6454–6462.
97. Xiang M., Gan L., Li D. et al. Essential role of POU-domain factor Brn-3c in auditory and vestibular hair cell development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 9445–9450.
98. Yamoah E.N., Lumpkin E.A., Dumont R.A. et al. Plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase extrudes Ca<sup>2+</sup> from hair cell stereocilia // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 610–624.

99. Zheng J., Gao W.Q. Overexpression of Math1 induces robust production of extra hair cells in postnatal rat inner ears // *Nat. Neurosci.* — 2000. — Vol. 3. — P. 580—586.

100. Zheng J., Shou J., Guillemot F. Hes1 is a negative regulator of inner ear hair cell differentiation // *Development.* — 2000. — Vol. 127. — P. 4551—4560.

101. Zine A., Aubert A., Qiu J. et al. Hes1 and Hes5 activities are required for the normal development of the hair cells in the mammalian inner ear // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 4712—4720.

102. Zou D., Silviu D., Rodrigo-Blomqvist S. et al. *Eya1* regulates the growth of otic epithelium and interacts with *Pax2* during the

development of all sensory areas in the inner ear // *Dev. Biol.* — 2006. — Vol. 298. — P. 430—441.

103. Zou D., Erickson C., Kim E.-H. et al. *Eye1* gene dosage critically affects the development of sensory epithelia in the mammalian inner ear // *Human Mol. Genet.* — 2008. — Vol. 17(21). — P. 3340—335.

104. Zwaenepoel I., Mustapha M., Leibovici M. et al. Otoanconin, an inner ear protein restricted to the interface between the apical surface of sensory epithelia and their overlying acellular gels, is defective in autosomal recessive deafness DFNB22 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 6240—6245.

## Genetics of vestibular system

### Mglinets V.A.

Research Centre for Medical Genetics,  
115478, Moscow, ul. Moskvorechye, 1, Russia, E-mail: mglinetz@med-gen.ru

Examines the development, structure and function of the vestibular apparatus and its genetic control. The vestibular apparatus develops from a general with a hearing aid otic anlage. Their separation is controlled genetically. Common to both systems is the sensory hair cells. Five specific areas of hair cells vestibular system are the site of perception of linear acceleration and angular acceleration, gravity and space perception and vibratory oscillations. Distinctive features of the vestibular system are the conservation of kinocilia on hair cells, and formation otoconia.

**Key words:** vestibular system, genetic control