

UNIVERSITAT DE BARCELONA
PARC CIENTÍFIC DE BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE BIOLOGIA
DEPARTAMENT DE BIOLOGIA CEL·LULAR

**Paper de la senyalització de la Reelina en la
migració neuronal
al Sistema Nerviós Central**

SERGI SIMÓ OLIVAR

Barcelona, març 2006

Programa de Doctorat de Neurociències
Bienni 2000-2002

UNIVERSITAT DE BARCELONA
PARC CIENTÍFIC DE BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE BIOLOGIA
DEPARTAMENT DE BIOLOGIA CEL·LULAR

Aquesta memòria està presentada per **Sergi Simó Olivar**, Llicenciat en Bioquímica, per optar al grau de Doctor en Biologia.

Els estudis de tercer cicle s'han emmarcat en el programa de Doctorat de Neurociències, bienni 2000-2002, de la Universitat de Barcelona; i el projecte de Tesi Doctoral està inscrit al Departament de Biologia Cel·lular de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona. El treball experimental i la redacció de la memòria que es presenten han estat dirigits pel **Dr. Eduardo Soriano García**, Catedràtic de Biologia Cel·lular de la Universitat de Barcelona

Barcelona, 10 Març del 2006

Vist i plau del director de la tesis:

El candidat:

Dr. Eduardo Soriano García

Sergi Simó Olivar

Si pots mantenir el cap assenyat quan al voltant
tothom el perd, fent que en siguis el responsable;
si pots confiar en tu quan tots dubten de tu,
deixant un lloc, també, per als seus dubtes;
si pots esperar i no cansar-te de l'espera,
i no mentir i no odiar,
sense donar-te fums, ni parlar en to sapiencial;

si pots somiar —sense fer que els somnis et dominin,
si pots pensar —sense fer una fi dels pensaments;
si pots enfrontar-te al Triomf i a la Catàstrofe
i tractar igual aquests dos impostors;
si pots suportar de sentir la veritat que has dit,
o pots contemplar, trencat, allò a què has dedicat la vida,
i ajupir-te i bastir-ho de bell nou amb eines velles:

si pots fer una pila de tots els guanys
i jugar-te-la tota a una sola carta,
i perdre, i recomençar de zero un altre cop
sense dir mai res del que has perdut;
si pots forçar el cor, els nervis, els tendons
a servir-te quan ja no són, com eren, forts,
per resistir quan en tu ja no hi ha res
llevat la Voluntat que els diu: «Seguiu!»

si pots parlar amb les gents i ser virtuós,
o passejar amb Reis i tocar de peus a terra,
si tots compten amb tu, i ningú no hi compta massa;
si pots omplir el minut que no perdona
amb seixanta segons que valguin el camí recorregut,
teva és la Terra i tot el que ella té
i, encara més, arribaràs, fill meu, a ser un Científic.

Adaptat del poema *If* de Rudyard Kipling

A tots aquells que m'estimen

Agraïments

Vull agrair al Dr. Eduardo Soriano la possibilitat de realitzar aquesta tesi i que en el seu moment confiés en mi per al seu grup, per tota la feina que hem pogut desenvolupar junts i pel fet que estant al seu laboratori he viscut una de les etapes més divertides de la meva curta vida científica.

Agrair també al Dr. Joan X. Comella i Dr. Jonathan A. Cooper per permetrem treballar al seus laboratoris als quals he après moltíssim i on desitjaria aprendre moltíssim més.

Que dir de *la gent del laboratori*, aquesta tesi és per a tots vosaltres pels que hi sou ara, per tots aquells que hi vau ser i per totes aquelles coses que superant-les junts ens han fet ser una miqueta millors. En aquest moment repasso tota la feina d'aquesta tesi i només penso en TU. Anna, tu saps que llarg i complicat ha estat això; i jo se que sense tu hagués estat molt més llarg i molt més complicat (i menys divertit je, je, je).

Aquesta Tesi també la vull dedicar a tota la meva família que han estat al meu costat **sempre**. Ja sabeu que en aquestes coses sóc de poques paraules, per tant només vull agrair a tothom tot el suport que m'heu donat i totes les estones que vivint-les junts m'han ajudat a avançar fins arribar a aquest moment.

Moltes gràcies a tothom.

Índex

I - Abreviacions	1
II - Introducció	5
1. Histogènesi del Sistema Nerviós Central:	7
1.1 Inducció neural	9
1.2 Morfogènesi secundària	11
1.3 Proliferació i migració neuronal	11
1.4 Axogènesi	12
1.4.1 Sinaptogènesi independent d'activitat	13
1.4.2 Processos de refinament, o dependents d'activitat	14
1.5 Estructures laminades del Sistema Nerviós Central adult	16
1.5.1 El bulb olfactori	17
1.5.2 L'escorça cerebral	18
1.5.3 L'hipocamp i el gir dentat	19
1.5.4 El cerebel	21
2. Migració neuronal:	25
2.1 Migració al cervell anterior	27
2.1.1 Migració radial al cervell anterior	27
2.1.1.1 Escorça cerebral	27
2.1.1.2 Migració radial al bulb olfactori	30
2.1.1.3 Mecanismes moleculars de la migració radial	31
2.1.1.3.1 Factors motogènics	31
2.1.1.3.2 Interaccions neurona-glia	33
2.1.1.3.3 Locomoció durant la migració radial	34
2.1.1.3.4 Formació de les capes de l'escorça	38
2.1.2 Migració tangencial al cervell anterior	39
2.1.2.1 Ruta de migració rostral	40
2.1.2.2 Migració tangencial de cèl·lules extracorticals: destí l'escorça	43
2.1.2.3 Migració de les neurones GnRH	46
2.2 Migració al cerebel	47
2.2.1 Cèl·lules de Purkinje i glia de Bergmann	47
2.2.2 Cèl·lules granulars de cerebel: EGL i IGL	48
2.2.3 Mecanismes moleculars. Migració en cèl·lules granulars	51
3. La Reelina i la seva funció al SNC:	57
3.1 Reelina: gen i proteïna	59
3.1.1 <i>reelina</i>	59
3.1.2 Reelina	61
3.1.3 El patró d'expressió de <i>reelina</i>	63
3.1.3.1 Expressió a cervell anterior	64
3.1.3.2 Expressió a cerebel	65
3.2 Senyalització induïda per Reelina	65
3.2.1 Els receptors de Reelina	66
3.2.2 La proteïna adaptadora mDab1	69
3.2.2.1 mDab1: gen i proteïna	69
3.2.2.2 Localització intracel·lular de mDab1	70
3.2.2.3 mDab1: activació i degradació	71

Introducció (cont.)	
3.2.2.4 Efectors de la cascada de senyalització	
Reelina/mDab1	72
3.2.2.4.1 PI3K/Akt1	72
3.2.2.4.2 Cdk5/p35/p39	73
3.2.2.4.3 Família de proteïnes APP	75
3.2.2.4.4 Família d'adaptadors Crk/CrkL	76
3.2.2.4.5 Nck η	77
3.2.2.4.6 Dab2IP	77
3.3 Reelina i la seva participació en el SNC	77
3.3.1 Reelina: migració neuronal	77
3.3.2 Reelina: cèl·lules precursors neuronals	79
3.3.3 Reelina: glia radial	79
3.3.4 Reelina: participació en processos no migratoris	80
III - Objectius	81
IV - Resultats	85
Capítol 1. <i>A role of MAP1B in Reelin-dependent neuronal migration</i>	87
Capítol 2. <i>Reelin induces the detachment of posnatal subventricular zone cells and the expression of the Egr-1 through Erk1/2 activation</i>	101
Capítol 3. <i>Reelin controls cerebellar granule cell migration through the activation of Erk1/2</i>	121
V - Resum de resultats i discussió	149
VI - Conclusions	177
VII - Annex: Tetraspanina-5 i <i>Recombineering</i>	181
VIII- Bibliografia	199

Abreviaciones

Abreviacions

AD	malaltia d'Alzheimer
APP	proteïna precursora amiloïda
ApoER2	receptor d'apolipoproteïna 2
BDNF	factor neurotròfic derivat de cervell
Cdk5	quinasa dependent de ciclina 5
Cèl·lules CR	cèl·lules de Cajal-Retzius
Cèl·lules GnRH	cèl·lules secretores de l'hormona Gonadotropina
CP	placa cortical
DCC	receptor eliminat en càncer colorectal
ECM	matriu extracel·lular
EGL	capa granular externa
ERK	quinasa regulada extracel·lularment
GCL	capa de cèl·lules granulars
GSK3 η	glicogen sintasa quinasa 3 η
IGL	capa granular interna
LGE	eminència ganglionar lateral
LTP	potenciació a llarg termini
MAP1B	proteïna associada a microtúbuls 1B
MAPK	proteïnes quinases activades per mitògens
MEK/MAPKK	proteïna quinasa quinasa activada per mitògens
MGE	eminència ganglionar medial
ML	capa molecular
Receptor NMDA	receptor d'n-metil-d-aspartat
NGF	factor de creixement nerviós
OB	bulb olfatori
PCL	capa de cèl·lules de Purkinje
PI	fosfoinositol
PI3K	fosfoinositol 3 quinasa
PS1 i PS2	Presenilina 1 i Presenilina 2
PTB	domini d'unió a fosfotirosines
RMS	via de migració rostral
SFKs	proteïnes quinasa de la família Src
SGZ	zona subgranular
SNC	sistema nerviós central
SVZ	zona subventricular
VLDLR	receptor de lipoproteïnes de molt baixa densitat
VZ	zona ventricular
WB	western-blot
WM	substància blanca
Wt	<i>wild-type</i> o salvatge

